

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**Departamento de Estomatología IV
(Profilaxis, Odontopediatría y Ortodoncia)**



MÁSTER EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS
Trabajo de Investigación (2016- 2017)

**DESARROLLO DENTAL/EDAD DENTAL EN NIÑOS CON
OSTEOGÉNESIS
IMPERFECTA TRATADOS CON BIFOSFONATOS**

Autora: Helen Pamela Pasapera Santos.

Tutor: Manuel Joaquín de Nova García



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID. Facultad de Odontología

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER
VISTO BUENO DEL TUTOR
MASTER OFICIAL EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS

El profesor/a tutor

Nombre y apellidos:	Manuel Joaquín de Nova García
---------------------	--------------------------------------

del alumno/a

Nombre y apellidos	Helen Pamela Pasapera Santos
--------------------	-------------------------------------

encuadrado en la línea de investigación

"Desarrollo orofacial y protocolos de atención en niños con necesidades especiales"
--

DA EL VISTO BUENO

para que el Trabajo de Fin de Máster titulado

"DESARROLLO DENTAL/EDAD DENTAL EN NIÑOS CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA TRATADOS CON BIFOSFONATOS"

sea admitido para su defensa ante Tribunal.

En _____ Madrid _____, a 4 de Septiembre de 2017.

Fdo: el profesor/a

El presente Visto Bueno se debe acompañar del Trabajo de Investigación en formato electrónico y tres copias en papel



MÁSTER EN: CIENCIAS ODONTOLÓGICAS

COMPROMISO DEONTOLÓGICO PARA LA ELABORACIÓN, REDACCIÓN Y POSIBLE PUBLICACIÓN DEL TRABAJO DE FIN DE MÁSTER (TFM)

CENTRO: Facultad de Odontología.

ESTUDIANTE DE MÁSTER: Ciencias Odontológicas.

TUTOR/ES DEL TFM: Manuel Joaquín de Nova García

TÍTULO DEL TFM: “Desarrollo dental/edad dental en niños con osteogénesis imperfecta tratados con bifosfonatos”

FECHA DE PRIMERA MATRÍCULA: Septiembre 2016-2017

FECHA DE SEGUNDA MATRÍCULA (en caso de producirse):

1. Objeto

El presente documento constituye un compromiso entre el estudiante matriculado en el Máster en Ciencias Odontológicas y su Tutor/es y en el que se fijan las funciones de supervisión del citado trabajo de fin de máster (TFM), los derechos y obligaciones del estudiante y de su/s profesor/es tutor/es del TFM y en donde se especifican el procedimiento de resolución de potenciales conflictos, así como los aspectos relativos a los derechos de propiedad intelectual o industrial que se puedan generar durante el desarrollo de su TFM.

2. Colaboración mutua

El/los tutor/es del TFM y el autor del mismo, en el ámbito de las funciones que a cada uno corresponden, se comprometen a establecer unas condiciones de colaboración que permitan la realización de este trabajo y, finalmente, su defensa de acuerdo con los procedimientos y los plazos que estén establecidos al respecto en la normativa vigente.



3. Normativa

Los firmantes del presente compromiso declaran conocer la normativa vigente reguladora para la realización y defensa de los TFM y aceptan las disposiciones contenidas en la misma.

4. Obligaciones del estudiante de Máster

- Elaborar, consensuado con el/los Tutor/es del TFM un cronograma detallado de trabajo que abarque el tiempo total de realización del mismo hasta su lectura.
- Informar regularmente al Tutor/es del TFM de la evolución de su trabajo, los problemas que se le planteen durante su desarrollo y los resultados obtenidos.
- Seguir las indicaciones que, sobre la realización y seguimiento de las actividades formativas y la labor de investigación, le hagan su tutor/es del TFM.
- Velar por el correcto uso de las instalaciones y materiales que se le faciliten por parte de la Universidad Complutense con el objeto de llevar a cabo su actividad de trabajo, estudio e investigación.

5. Obligaciones del tutor/es del TFM

- Supervisar las actividades formativas que desarrolle el estudiante; así como desempeñar todas las funciones que le sean propias, desde el momento de la aceptación de la tutorización hasta su defensa pública.
- Facilitar al estudiante la orientación y el asesoramiento que necesite.

6. Buenas prácticas

El estudiante y el tutor/es del TFM se comprometen a seguir, en todo momento, prácticas de trabajo seguras, conforme a la legislación actual, incluida la adopción de medidas necesarias en materia de salud, seguridad y prevención de riesgos laborales.

También se comprometen a evitar la copia total o parcial no autorizada de una obra ajena presentándola como propia tanto en el TFM como en las obras o los documentos literarios, científicos o artísticos que se generen como resultado del mismo. Para tal, el estudiante firmará la Declaración de No Plagio del ANEXO I, que será incluido como primera página de su TFM.

7. Procedimiento de resolución de conflictos académicos

En el caso de producirse algún conflicto derivado del incumplimiento de alguno de los extremos a los que se extiende el presente compromiso a lo largo del desarrollo de su TFM, incluyéndose la posibilidad de modificación del nombramiento del



tutor/es, la coordinación del máster buscará una solución consensuada que pueda ser aceptada por las partes en conflicto. En ningún caso el estudiante podrá cambiar de Tutor directamente sin informar a su antiguo Tutor y sin solicitarlo oficialmente a la Coordinación del Máster.

En el caso de que el conflicto persista se gestionará según lo previsto en el SGIC de la memoria verificada.

8. Confidencialidad

El estudiante que desarrolla un TFM dentro de un Grupo de Investigación de la Universidad Complutense, o en una investigación propia del Tutor, que tenga ya una trayectoria demostrada, o utilizando datos de una empresa/organismo o entidad ajenos a la Universidad Complutense de Madrid, se compromete a mantener en secreto todos los datos e informaciones de carácter confidencial que el Tutor/es del TFM o de cualquier otro miembro del equipo investigador en que esté integrado le proporcionen así como a emplear la información obtenida, exclusivamente, en la realización de su TFM.

Asimismo, el estudiante no revelará ni transferirá a terceros, ni siquiera en los casos de cambio en la tutela del TFM, información del trabajo, ni materiales producto de la investigación, propia o del grupo, en que haya participado sin haber obtenido, de forma expresa y por escrito, la autorización correspondiente del anterior Tutor del TFM.

9. Propiedad intelectual e industrial

Cuando la aportación pueda ser considerada original o sustancial el estudiante que ha elaborado el TFM será reconocido como cotitular de los derechos de propiedad intelectual o industrial que le pudieran corresponder de acuerdo con la legislación vigente.

10. Periodo de Vigencia

Este compromiso entrará en vigor en el momento de su firma y finalizará por alguno de los siguientes supuestos:


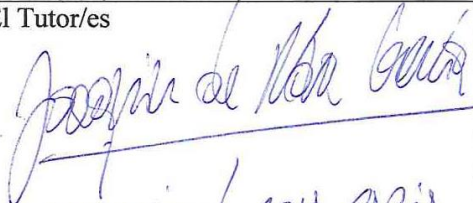
- Cuando el estudiante haya defendido su TFM.
- Cuando el estudiante sea dado de baja en el Máster en el que fue admitido.
- Cuando el estudiante haya presentado renuncia escrita a continuar su TFM.
- En caso de incumplimiento de alguna de las cláusulas previstas en el presente documento o en la normativa reguladora de los Estudios de Posgrado de la Universidad Complutense.

La superación académica por parte del estudiante no supone la pérdida de los derechos y obligaciones intelectuales que marque la Ley de Propiedad Intelectual para ambas partes, por lo que mantendrá los derechos de propiedad intelectual sobre



su trabajo, pero seguirá obligado por el compromiso de confidencialidad respecto a los proyectos e información inédita del tutor.

Firmado en Madrid, a 4 de septiembre de 2017

<p>El estudiante de Máster</p> <p></p> <p>Fdo.: Helen Pamela Pasapera Santos</p>	<p>El Tutor/es</p> <p></p> <p>Fdo.: JOAQUÍN DE NOVA GARCÍA</p>
--	---

SR. COORDINADOR DEL MÁSTER EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS



ANEXO I: DECLARACIÓN DE NO PLAGIO

D./Dña. Helen Pamela Pasapera Santos con NIE Y4116706L, estudiante de Máster en la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid en el curso 2016 - 2017, como autor/a del trabajo de fin de máster titulado

“Desarrollo dental/edad dental en niños con osteogénesis imperfecta tratados con bifosfonatos”

y presentado para la obtención del título correspondiente, cuyo/s tutor/ es/son:


Manuel Joaquín de Nova García

DECLARO QUE:

El trabajo de fin de máster que presento está elaborado por mí y es original. No copio, ni utilizo ideas, formulaciones, citas integrales e ilustraciones de cualquier obra, artículo, memoria, o documento (en versión impresa o electrónica), sin mencionar de forma clara y estricta su origen, tanto en el cuerpo del texto como en la bibliografía. Así mismo declaro que los datos son veraces y que no he hecho uso de información no autorizada de cualquier fuente escrita de otra persona o de cualquier otra fuente.

De igual manera, soy plenamente consciente de que el hecho de no respetar estos extremos es objeto de sanciones universitarias y/o de otro orden.

En Madrid, a 4 de Septiembre de 2017


Fdo.: Helen Pamela Pasapera Santos

Esta DECLARACIÓN debe ser insertada en primera página de todos los trabajos fin de máster conducentes a la obtención del Título.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios, a mi familia en especial a mi esposo por los ánimos que me dieron para culminar satisfactoriamente este trabajo, así mismo al Dr. De nova y al Dr. Feijóo por su experiencia y sus enseñanzas valiosas para mí.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	17
JUSTIFICACIÓN.....	23
HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	25
MATERIAL Y MÉTODOS.....	27
Diseño del estudio.....	28
Muestra del estudio.....	28
Criterios de inclusión y exclusión.....	28
Tamaño muestral y procedimiento de muestreo.....	29
Método de la estimación de la edad dental.....	30
Variables de estudio.....	40
Recogida de datos y fuentes de información.....	40
Análisis estadístico.....	41
Dificultades y limitaciones del estudio.....	43
RESULTADOS.....	44
DISCUSIÓN.....	102
CONCLUSIONES.....	106
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	108
ANEXOS.....	114

INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta (OI) es un trastorno hereditario heterogéneo del tejido conectivo caracterizado, clínicamente, por la fragilidad y el aumento de la susceptibilidad a las fracturas(1). La prevalencia de la OI es aproximada de 1/15.000 a 1/ 20.000 recién nacidos, afectando por igual ambos sexos, razas y grupos étnicos. El número de afectados en España según datos publicados del 2013 sería una cifra aproximada de 2700 casos. Ninguna de las dos asociaciones españolas de OI (AHUCE y AMOI) cuentan con un registro real de afectados(2).

La mayoría de los casos en un 90%, son formas autosómicas dominantes con mutaciones en el COL1A1 (OMIM 120150) o COL1A2 (OMIM 120160) genes que codifican las cadenas alfa del colágeno tipo I, la proteína más abundante de las matrices extracelulares de hueso, piel y tendones(3).

En el 2006, la identificación del primer gen para la osteogénesis imperfecta letal autosómica recesiva se presentó como una deficiencia en la proteína asociada al cartílago (CRTAP), relacionada en el metabolismo del colágeno fue el momento cumbre de la genética y el conocimiento referente al mecanismo de esta displasia ósea. Durante los últimos años, varias mutaciones en otros genes también han sido identificados en la OI(4).

La gravedad clínica varía ampliamente de casi asintomática con una leve predisposición a las fracturas a profundamente incapacitante e incluso letal. Las formas recesivas se presentan un 10% de los casos, son causadas por defectos en los genes, los productos proteicos interactúan en la modificación postraducciona del colágeno tipo I, el plegamiento y el desarrollo de osteoblastos, otros defectos raros, principalmente afecta la mineralización ósea, pero también disminuye la producción de colágeno(2,5-8).

Clasificación de la Osteogénesis Imperfecta (OI):

La clasificación utilizada comúnmente se basa en los hallazgos clínicos y radiográficos de acuerdo a Silence et al (9), que divide la osteogénesis imperfecta en cuatro tipos: I (OMIM 166200) II (OMIM 166210/230), III (OMIM 259420) y IV (OMIM 166220), siendo los tipos I y IV subdivididos en A y B, dependiendo de la presencia o ausencia de la dentinogénesis imperfecta (DI)

(9). Se han reportado otros 9 tipos de OI, y se ha utilizado una nueva clasificación incluyendo los tipos: V (OMIM 610967), VI (OMIM 613982), VII (OMIM 610682), VIII (OMIM 610915), IX (OMIM 259440), X (OMIM 613848), XI (OMIM 610968), XII (OMIM 613849) y XIII (OMIM 614856) (9-14).

Las variaciones en la secuencia de casos de OI autosómica recesiva revelaron mutaciones en nueve genes diferentes: IFITM5 (OMIM 614757), CRTAP (OMIM 605497), LEPRE1 (OMIM 610339), PPIB (OMIM 123841), SP7 / OSX (OMIM 606633), SERPINH1 (OMIM 600943), FKBP10 (OMIM 607063)(12), SERPINF1 (OMIM 172860) y BMP1 / mTLD (OMIM 112264) (tablas 1 y 2) (15,16). Incluso dentro de la misma enfermedad el tipo OI puede demostrar heterogeneidad, gravedad y morbilidad variables (17).

Características clínicas y radiográficas de las formas autosómicas dominantes de la OI:

OI tipo I: Las fracturas comienzan en los primeros años de la infancia y disminuyen después de la pubertad; presentando comúnmente pérdida de la audición.

OI tipo II: La mayoría de los casos severos, a menudo conducen a la muerte en el período perinatal asociado con hipoplasia pulmonar e insuficiencia respiratoria.

OI tipo III: Es el tipo de OI más grave que sobrevive al período neonatal; la metáfisis ósea presenta una apariencia radiográfica en forma de “palomitas de maíz” (Figura 1); puede asociarse frecuentemente insuficiencia respiratoria, hipoplasia pulmonar, fracturas, escoliosis y pérdida de la audición.

OI tipo IV: Presenta una variabilidad significativa en los fenotipos, incluso entre individuos de una misma familia.

OI tipo V: Aspecto histológico óseo similar a una malla. Las calcificaciones de las membranas interósea del antebrazo pueden disminuir la movilidad de las manos y luxación a nivel de cabeza de radio(17).

OI Tipo (OMIM)	Mutación Genética	Proteína Afectada	Función	Herencia	Fractura de hueso / Deformidad	Severidad	Esclerótica azul	DI
I (# 166200)	COL1A1	Cadena Colágeno alfa-1	Estructural	AD	Vertebral; no deformante, puede conducir a escoliosis	Leve	Sí	No
II (# 166210)	COL1A1 COL1A2	Cadena Colágeno alfa-1	Estructura	AD	En útero-costilla, huesos largos,	Neonatal o Perinatal Letal	Sí	Sí
III (# 259420)	COL1A1 COL1A2	Cadena Colágeno alfa-1	Estructural	AD	Puede comenzar en el útero y con el nacimiento; deformidad progresiva y escoliosis	severo	Azul al nacer, pero cambia de color con los años.	Sí
IV (# 166220)	COL1A1 COL1A2	Cadena Colágeno alfa-1	Estructural	AD	Presente al nacimiento-deformidad progresiva	Moderado	Gris o blanco	Si
V (# 610967)	IFITM5	Proteína transmembrana inducida por interferón 5	Maduración de osteoblastos y la formación ósea	AD	Fracturas conducen a callosidades hipertróficas; deformidad progresiva	Moderado	No	No

Tabla 1: Formas autosómicas dominantes de la OI (tomada de Thomas et al 2016) (17)

Características clínicas y radiográficas de las formas autosómicas recesivas de la OI:

OI Tipo VI: El hueso cortical tiene una apariencia similar a “escamas de pescado” y presenta exceso de acumulación osteoide.

OI Tipo VII: Presentan rizomelia del húmero y fémur, con apariencia radiográfica de la metáfisis en forma de “palomitas de maíz”; únicamente identificado en nativos americanos en el norte de Quebec (Figura 1).

OI Tipo VIII: Se asemeja al letal tipo II o tipo III de OI en apariencia y síntomas, excepto que los bebés tienen esclerótica blanca, deficiencia severa del crecimiento, desmineralización esquelética extrema y presentan rizomelia con apariencia radiográfica de la metáfisis en forma de “palomitas de maíz”.

OI Tipo IX: Manifestación clínica variable, presentan baja estatura.

OI Tipo X: Se caracteriza por dentinogénesis imperfecta, escleróticas azules, estenosis del píloro y presentan cálculos renales.

OI Tipo XI: Es un tipo de OI que puede cursar con deformaciones de la columna vertebral y presentar contracturas, también se llama síndrome de Bruck I.

OI Tipo XII: Presentan fracturas frecuentes, ligeras deformidades óseas, erupción tardía de los dientes y no están asociadas a problemas auditivos.

OI Tipo XIII: Los pacientes presentan articulaciones hiperextensibles y elevada masa ósea(17).

OI Tipo (OMIM)	Mutación Genética	Proteína Afectada	Función	Herencia	Fractura de hueso / Deformidad	Severidad	esclerótica azul	DI
VI (# 613982)	SERPINF1	Factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF)	Mineralización ósea	AR	Deformidades de moderada a severa	Moderada	Variable	No
VII (# 610682)	CRTAP	Codifica la proteína asociada al cartilago	Modificación postraduccional	AR	Deformidades de moderada a severa	Moderado a grave	Variable	No
VIII (# 610915)	LEPRE1	Proililo 3-hidroxilasa 1	Modificación postraduccional	AR	Deformidades progresivas	Grave	No	No
IX (# 259440)	PPIB	Ciclofilina B	Modificación postraduccional	AR	Deformidades severas	Grave	Sí	No
X (# 613848)	SERPINH1	Colágeno chaperón proteína HSP47	Colágeno chaperón	AR	Deformidades severas	Severo	Sí	Sí
XI (# 610968)	FKBP10	Peptidil-proil cis-trans isomerasa	Plegamiento del colágeno	AR	Deformidades severas	Moderado	Variable	No
XII (# 613849)	SP7	Proteína de especificidad 7 (Osterix)	Factor de transcripción de cinc.	AR	Fracturas recurrentes; deformidades óseas leves	Moderada	No	No
XIII (# 614856)	BMP1	Las proteínas morfogenéticas del hueso	Reducción de actividad de la peptidasa	AR	Fracturas recurrentes	Leves a moderadas	No	No

Tablas 2: Formas autosómicas recesivas de la OI, (tomada de Thomas et al 2016) **(17)**

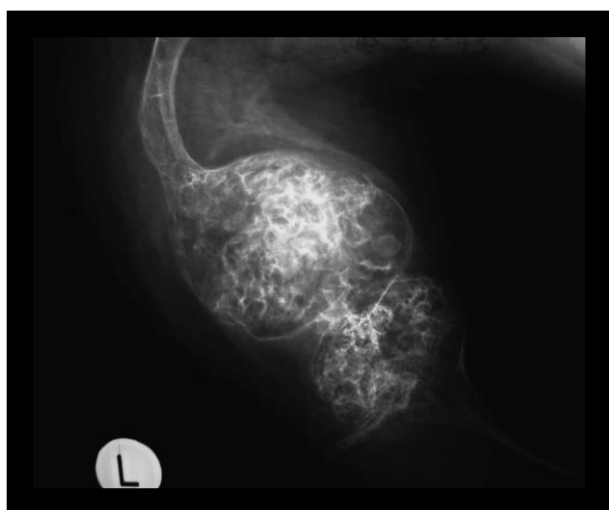


Figura 1. Imágenes en palomitas de maíz (líneas escleróticas que se ven en las radiografías y que representan los platillos de crecimiento fragmentados).(Imagen tomada de Gutiérrez-Díez et al)(2)

Manifestaciones esqueléticas de OI:

Las manifestaciones esqueléticas más comunes son las fracturas de huesos largos, pero también se presentan a otros niveles, por ejemplo, vertebrales. En infantes con OI tipo II, la mortalidad está relacionada a múltiples fracturas costales y deformidades de la caja torácica.

Las deformidades de las extremidades incluyendo el arqueamiento de estas, pueden presentarse como secuela o previas a estas. Las fracturas tienden a disminuir después de la adolescencia, pero pueden aumentar más adelante en la vida (Figura 2).

Los huesos wormianos del cráneo se encuentran en aproximadamente 60% de individuos afectados. Se ha encontrado que la presencia de huesos wormianos se correlaciona con el genotipo (generalmente con sustituciones de glicina en cadena $\alpha 1$ y a menudo con cadena $\alpha 2$) (Figura 3)(18,19).

La estatura baja es común y puede correlacionarse con el gen mutado, la localización de la mutación en el gen, y la sustitución de aminoácidos. La escoliosis y la cifosis también son comunes, así como la densidad mineral ósea evaluada por absorciometría de rayos X de energía dual generalmente es baja y se encuentra que es menor en personas con mutaciones de cadena $\alpha 1$ (20).

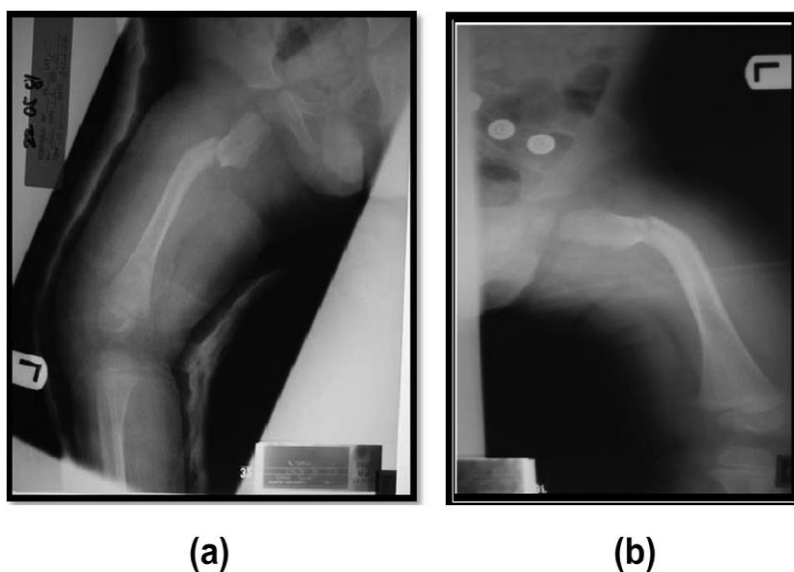


Figura 2:

(a y b) Niño de 19 meses de edad con OI presenta deformidad y fractura recurrente del fémur izquierdo desde los 3 meses de edad. (Imagen tomada de Halima Abukabbos et al)(21)

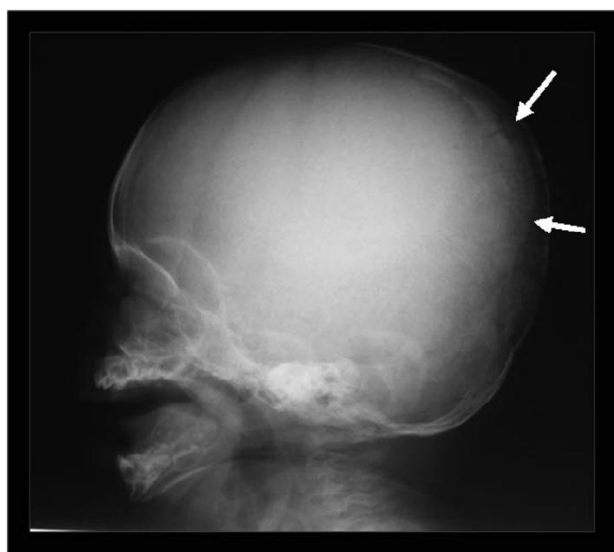


Figura 3: Radiografía lateral de cráneo muestra huesos wormianos en el mismo niño a los 19 meses de edad. (Imagen tomada de Halima Abukabbos et al)(21)

Manifestaciones extra esqueléticas de la OI:

Algunas manifestaciones extra esqueléticas estarían asociadas al tipo de osteogénesis imperfecta, como la esclerótica azul que podrían estar asociados al adelgazamiento de la córnea predisponiendo también al glaucoma(22).

Escleróticas azules se presentan en el 50% de los tipos de OI, puede variar de blanco normal, gris a un azul claro u oscuro, los bebés que nacen con escleróticas azules pueden aclarar esta coloración con el crecimiento (22,23). Las personas con OI pueden además desarrollar cataratas, ectopia lentis, y presbicia(24).

La pérdida auditiva puede ocurrir en hasta el 50% de los individuos con OI a los 50 años de edad. La pérdida auditiva puede ser conductiva, sensor neural o mixta, y puede deberse a otosclerosis, fractura de los huesos del oído, así como degeneración neural(25,26).

Dado que el colágeno tipo 1 es un componente del tejido cardiovascular, los individuos con OI tienen mayor riesgo de desarrollar anomalías cardíacas como trastornos valvulares aórticos y dilatación de la raíz aórtica(27), también pueden producir moretones con facilidad, la debilidad de la pared abdominal produce la formación de hernias(28). Una función pulmonar deficiente puede ser causa de morbilidad, incluso predisponente a las neumonías que pueden poner en peligro la vida(29).

Las secuelas neurológicas también son comunes, los niños con OI pueden tener macrocefalia e hidrocefalia que requieren tratamiento. Aproximadamente el 8-25% desarrollan invaginación basilar (30) siendo muchos de ellos asintomáticos, otros desarrollan síntomas incluyendo apnea de sueño, dolor de cabeza, nistagmo, parálisis del nervio craneal, ataxia e incluso cuadriparesia(31).

Más de un tercio de las personas con OI tienen hipercalciuria, que se asocia con un mayor riesgo de cálculos renales(32).

Alteraciones Dentales de la Osteogénesis Imperfecta:

La dentinogénesis imperfecta (DI) está presente aproximadamente el 80% de las personas con tipos II y III de OI(33). Esta fue descrita por primera vez en 1882 por Barrett, y se creyó que era causada por un defecto en el esmalte(34). Preiswerk, en 1912, describió una apariencia similar de los dientes en pacientes con OI, con el primer examen histológico reportado por Bauer en 1920, sin embargo, en 1939, Roberts y Schour sugirieron que ambas condiciones eran muy similares y propusieron el término dentinogénesis imperfecta propiamente dicha (35).

Con el objetivo de proponer una nomenclatura para defectos hereditarios de la dentina, Shields et al describió una clasificación basada en los hallazgos clínicos, radiográficos e histológicos, dividiendo los cambios dentales en dos grupos: displasia dentinaria (DD) y dentinogénesis imperfecta (DI). Estos dos grandes grupos fueron subdivididos en DD tipo I y II y DI tipo I, II y III (36) .

La dentinogénesis imperfecta tipo I (DI-I) se presenta clínicamente como una coloración opalescente de los dientes, atrición o abrasión dentaria, fractura o desprendimiento del esmalte, con alteraciones radiográficas anormales en la formación de los dientes tales como coronas bulbosas debido a la acentuada constricción cervical, raíces cortas, extensas cámaras pulpares, canales radiculares completamente o parcialmente obliterados por la deposición excesiva de dentina y radiolucidez periapical (33). Se presentan en ambas denticiones, siendo más frecuente en los dientes deciduos que en la dentición permanente (Figura 4) (37).

Además, pueden producirse otras alteraciones dentales tales como maloclusión clase III de Angle, mordida cruzada posterior y anterior, mordida abierta y dientes impactados. La prevalencia de la agenesia dental es alta en un 17% en individuos con OI, y la OI causada por una mutación cualitativa de colágeno I se asocia con oligodoncia (38). De hecho, sólo el 22% de los pacientes con OI se ha informado que no tienen ninguna anomalía dental detectable (39) .

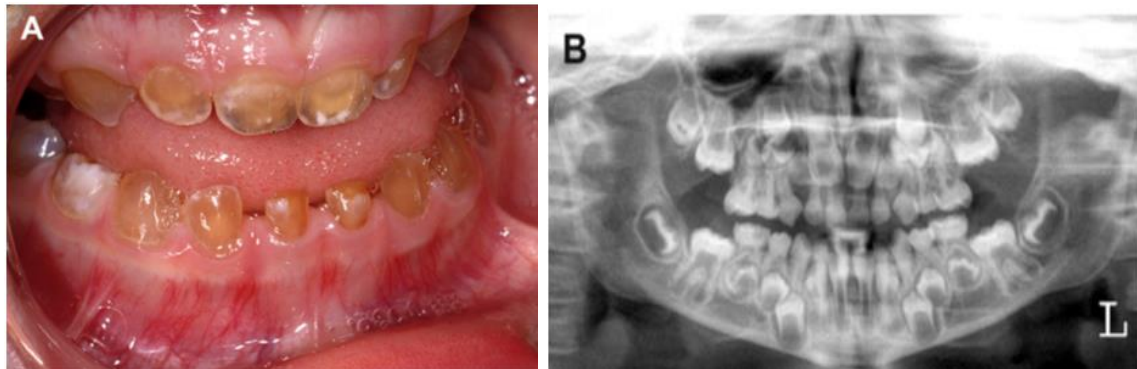


Figura 4: Dentinogénesis imperfecta tipo I en la osteogénesis imperfecta

(A) Se observa el fenotipo dental de la OI, descoloración (grisácea-marrón), fractura de la capa del esmalte y atrición de los dientes deciduos.

(B) Radiografía panorámica puede observarse la obliteración pulpar, aumento en la constricción cervical, raíces más delgadas y cortas de lo normal en los dientes deciduos. Además, borramiento de los cuernos pulpares y cámaras pulpares amplias con paredes radicales finas en los molares permanentes. (Imágenes tomadas de Bailleul-Forestier et al)(40)

Tratamiento para la Osteogénesis imperfecta

Los pilares del tratamiento en OI son la fisioterapia, rehabilitación, cirugía ortopédica y el tratamiento farmacológico. Los esfuerzos terapéuticos tienen por objetivo maximizar la movilidad y otras capacidades funcionales(41).

1.-Tratamiento no farmacológico

Los niños y adultos con OI deben ser alentados a optimizar el consumo de calcio y vitamina D. La regular actividad física es beneficiosa, aunque las actividades que son caracterizado por un alto riesgo de fractura (caída de alturas, trampolines, deportes de contacto) deben ser evitados. Para personas con moderada / grave OI, la terapia física puede ser recomendada, y para los más gravemente afectados, la acuaterapia puede ser beneficioso.

La terapia física también puede ser justificada para las personas con deformidades de las extremidades superiores. Los padres de bebés con OI deben ser aconsejados sobre prácticas de colocación, promoviendo el desarrollo, control de la cabeza, y el tronco hasta que él bebe sea capaz de sentarse sin apoyo. Cuando las personas con OI presentan una fractura o han sido sometidos a una cirugía, la terapia de rehabilitación es necesaria(42,43).

Para los casos de OI más severos o casos en los que hay recurrencia de fractura o curvado significativo en uno o más huesos largos, el tratamiento de elección es la cirugía ortopédica correctiva a veces fundamental para conseguir la deambulación porque logra mantenerlos en una alineación recta, reduciendo las fracturas recurrentes y el riesgo futuro de deformidades. Las osteotomías de los huesos largos con colocación de clavos intramedulares (figura 5), corrigen la deformidad ósea que impide una función adecuada.

Actualmente los cirujanos tienen a su disposición 2 tipos de clavos telescópicos, los sistemas intramedulares telescópicos de Fassier-Dubal y los clavos intramedulares telescópicos de Sheffield que son una nueva versión de los clavos de Dubow-Baile también conocidos como los clavos que no se elongan y que permiten la inmovilización de los clavos largos, tras los procedimientos de osteotomía. Los clavos de Fassier-Dubal tienen la ventaja de su colocación

percutánea, minimizando el trauma, permitiendo la reparación de varios huesos en la misma sesión y realización posterior de una rehabilitación precoz(2).

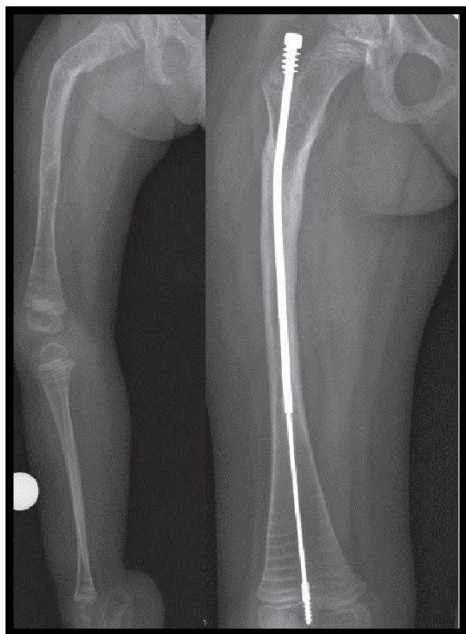


Figura 5. Antes y después del enclavamiento intramedular). (Imagen tomada de Gutiérrez-Díez et al)(2).

2.- Tratamiento odontológico:

El abordaje terapéutico odontológico de los individuos con OI es generalmente dirigido a la corrección de secuelas debido a la atrofia y las fracturas dentales. El tratamiento endodóntico, a veces, es posible, dependiendo del nivel de obliteración de los canales radiculares. El tratamiento ortodóntico para la corrección de las maloclusiones presentes en los pacientes con OI sigue siendo un asunto complejo y muy controvertido. Sin embargo, actualmente ya es posible tratamientos de cirugías ortognáticas con éxito cuando hay seguimiento y planificación adecuada (44,45).

Para pacientes con OI se realizan tratamientos preventivos como selladores de fosas y fisuras, y fluorizaciones tópicas periódicas que incluye el cepillado regular, usar hilo dental, evitando procedimientos dentales que aumenten el riesgo de fracturas. Como tratamiento protésico las coronas de acero preformadas son muy utilizadas en estos pacientes con DI-I para prevenir la atrición y la pérdida de estructura dentaria siendo utilizados en los sectores posteriores de dientes temporales o permanentes jóvenes donde la estética no es lo más importante (figura 6,7)(21,42).

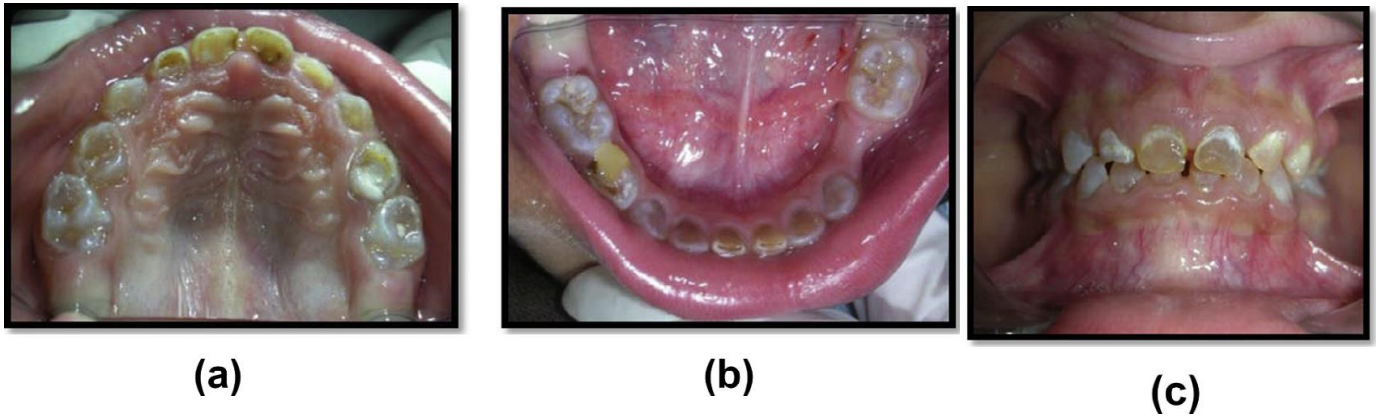


Figura 6: (a y b) Arcos superior e inferior con DI-I de los dientes deciduos (descoloración grisácea-marrón). (c) Foto frontal presenta decoloración opalescente (marrón/amarillo) y desprendimiento del esmalte(21).

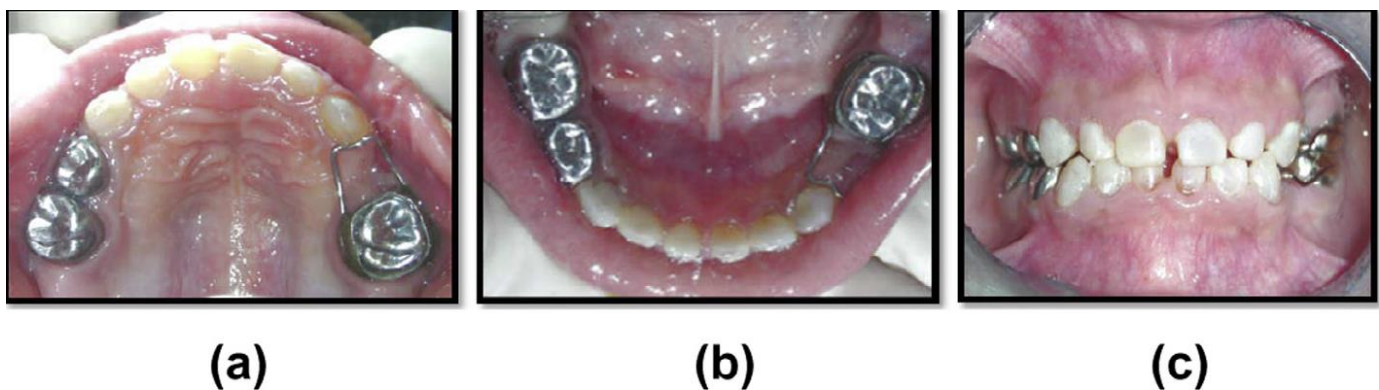


Figura 7: (a-c) Restauración de los dientes primarios con coronas transparentes de acetato para el sector anterior y coronas posteriores de acero inoxidable(21).

3.-Tratamiento farmacológico de la OI con bifosfonatos

Los bifosfonatos (Bs) son el tratamiento de elección en pacientes con osteogénesis imperfecta (OI) porque mejoran la densidad mineral ósea y reducen el número de fracturas(41). No es un tratamiento curativo, los Bs forman parte de un tratamiento multidisciplinario coordinado que incluye cirugía, fisioterapia y terapia ocupacional (43). Los Bs se unen ávidamente a los cristales de calcio e inhiben la actividad osteoclástica y la resorción ósea haciéndolos útiles para el tratamiento de trastornos esqueléticos tales como la osteoporosis, la enfermedad de Paget, la osteogénesis imperfecta (OI) y el hueso metastásico (46).

En 1987, Devogelaer et al reportaron el caso de una niña de 12 años que padecía osteogénesis imperfecta (OI) tratada con pamidronato disódico por vía oral, 250 mg diarios, por períodos de 2 meses, alternando con períodos de 2 meses de abstinencia. La duración total de la terapia fue de 1 año, la mejoría radiológica y clínica fue sorprendente. Además, los rayos X de los huesos mostraban estrías opacas grandes y paralelas, que correspondían exactamente a los períodos de terapia, estas estrías estaban presentes en todas las metáfisis (47).

En 1998, Glorieux et al. en un estudio observacional no controlado en el que participaron 30 niños de 3 a 16 años de edad con osteogénesis imperfecta severa, administraron pamidronato por vía intravenosa (dosis media $\pm 6,3 \pm 1,1$ mg / kg de peso corporal al año) en intervalos de 4 a 6 meses entre 1,3 y 5,0 años. El estado clínico, las características bioquímicas que reflejan la rotación ósea, la densidad mineral ósea de la columna lumbar, y los cambios radiológicos fueron evaluados regularmente durante el tratamiento (figura 8,9), concluyendo que la administración cíclica de pamidronato intravenoso mejoró los resultados clínicos, redujo la resorción ósea y aumentó la densidad ósea. A partir de esta publicación varios autores han descrito su experiencia en el tratamiento con pamidronato por vía intravenosa de pacientes con OI (48).

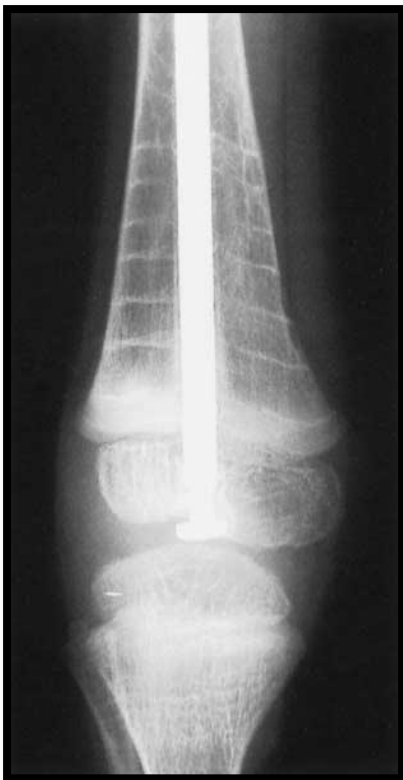


Figura 8: Radiografía anteroposterior mostrando bandas escleróticas en la metáfisis del fémur distal en un niño de 8 años de edad con OI. Este niño recibió siete ciclos de tratamiento uniformemente.

Las bandas espaciadas demuestran el crecimiento continuó durante la terapia.(48)

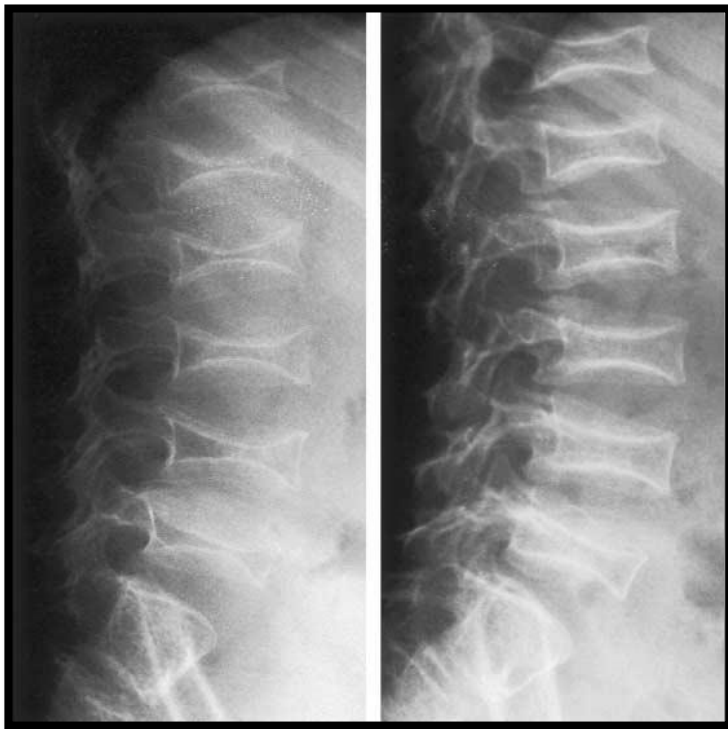


Figura 9: Radiografías Laterales (Rx) de la espina Lumbar de un niño de seis años con OI antes (Rx. izquierda) y después (Rx. derecha) 18 meses de tratamiento con pamidronato. El aumento en las alturas de las vértebras individuales es evidente. La densidad mineral ósea antes del tratamiento era 0,205 g por centímetro cuadrado, y después de 18 meses era 0,371 g por centímetro cuadrado.(48)

En los últimos años se está utilizando en los niños con OI zoledronato intravenoso, bisfosfonato con ventajas sobre el pamidronato porque son más potentes, se necesita menos cantidad y dura más el efecto, lo que permite alargar el intervalo de tiempo entre los ciclos, se administra en única dosis por ciclo y en menor tiempo(2). Por esta razón, la unidad osteogénesis imperfecta del Hospital Universitario de Getafe en Madrid, utilizan como tratamiento antiresortivo el zoledronato en niños con OI, las dosis que utilizan es de 0,05 mg/Kg/dosis (máximo 4 mg), se disuelve en 50 c.c de suero salino, y se administra vía intravenoso en 45 minutos, en dosis única que se repite cada 6 meses. La administración de calcio y vitamina D se inicia 1 semana antes del ciclo(2).

En la mayoría de los artículos científicos, la edad promedio de los niños que comienzan el tratamiento de la OI con Bs es de 4 años de edad. Sin embargo, hay estudios donde los niños comienzan el tratamiento tan pronto como al nacer o dentro de los primeros 3 meses de vida (49). El desarrollo dental se inicia con la formación de la lámina dentaria inicial que forma las láminas general y la lámina de sucesión que comienzan a funcionar en la 6ª semana de vida prenatal y continua funcionando hasta los 15 años de edad, generando los 52 dientes

(50). La erupción dental ocurre cuando el hueso adyacente es reabsorbido por osteoclastos; numerosos experimentos han confirmado que la resorción ósea es necesaria para la erupción de los dientes. Por esas razones, se espera que los Bs puedan afectar la erupción y el desarrollo de los dientes, la inyección de bisfosfonatos en experimentación animal se ha observado que retarda la reabsorción dando como resultado un retraso en el momento de la erupción dentaria(51).

En 1998, Grier et al administraron pamidronato IV en ratas, obteniendo como resultado que el pamidronato retardaba la reabsorción, y retrasaba la erupción del molar (52).

En el estudio de Bradaschia-Correa et al 2007, encontraron que el alendronato inyectado en ratas efectivamente inhibía la erupción de los dientes al interferir en la activación de los osteoclastos, la formación de las raíces de los molares y que este bifosfonato permanecía en una fase latente durante seis años (53).

También, en el estudio de Hiraga et al 2010, utilizaron el ácido zoledrónico (ZOL) inyectado en ratas de 7 y 14 días de edad inhibiendo la erupción de ambos dientes incisivos y molares y su formación, especialmente en las raíces de los molares (54).

La revisión de la literatura refleja que las alteraciones en la erupción de los dientes, el desarrollo y la mineralización se presentaron como efectos secundarios al tratamiento con bifosfonatos (52-55).

4.- Otros tratamientos médicos:

- Entre los tratamientos médicos utilizados hoy en día se encuentran los inhibidores del RANKL medicamento conocido como denosumab es un anticuerpo monoclonal que se une al RANKL, impidiendo la activación de su receptor RANK, presente en la superficie de los osteoclastos y otras células inmunitarias, esta unión inhibe la formación, función y supervivencia del osteoclasto, lo que lleva a una disminución de la resorción ósea en el hueso cortical y trabecular. Denosumab demostró por primera vez su efectividad para reducir la actividad osteoclástica y aumentar la masa muscular en estudios de modelo animal, así como en

mujeres posmenopáusicas y en una serie pequeña de casos de niños con OI tipo VI demostrando ser una promesa potencial para el tratamiento de otras enfermedades osteoporóticas; los estudios con más casos de pacientes aún están en marcha(2,42).

- Otro tratamiento en reducir la actividad osteoclástica es el uso de odanacatib es un inhibidor sintético no peptídico de la catepsina K. La catepsina K es una cisteinproteasa expresada de forma abundante y selectiva en los osteoclastos, localizándose en los lisosomas, en el borde rugoso del osteoclasto maduro y en la laguna de resorción sobre la superficie ósea. La catepsina K tiene una función esencial en el remodelado óseo, y la inhibición farmacológica de esta enzima puede ser una futura opción terapéutica en procesos que cursan con un aumento de la resorción ósea(2).
- La hormona del crecimiento (GH) se ha utilizado como un tratamiento OI, aunque sus efectos anabólicos sobre los huesos y el aumento de crecimiento es modesto en el mejor de los casos. Sin embargo, no existen datos que sugieran beneficios a largo plazo para el crecimiento, siendo limitados porque las tasas de fractura pueden aumentar en lugar de disminuir con la terapia GH. Un estudio reciente de GH en combinación con bisfosfonatos sugiere sinergia entre los tratamientos(2,42).
- Otra terapia anabólica que podría tener éxito es la hormona paratiroidea humana recombinante (rHPTH) utilizada en adultos con osteoporosis, ha sido publicado recientemente datos de una cohorte de adultos con OI, estos datos sugieren mejoras en las medidas de la densitometría ósea y la fuerza vertebral estimada, donde las personas con OI tipo I experimentaron los mayores beneficios (42).
- Las futuras terapias incluyen anticuerpos que neutralicen el factor de crecimiento transformante beta TGF- β , así como el trasplante de células mesénquimales y la terapia génica que se encuentran en fase experimental(2,42).

ANTECEDENTES

Los antecedentes bibliográficos respecto a la osteogénesis imperfecta son muy amplios en las diversas especialidades médicas, sin embargo, las investigaciones que hemos encontrado específicamente referente al desarrollo dental en niños con OI tratados con bifosfonatos es escaso y los detallamos a continuación.

O'Connell et al/1999 (33)

El objetivo del presente estudio fue la incidencia de anomalías craneofaciales y dentales en niños con osteogénesis imperfecta más severas, pero no letales. El estudio evaluó a 40 niños (rango de edad, 1-17,5 años) con tipos III y IV de OI.

Todos los pacientes fueron evaluados con las siguientes variables: la presencia o ausencia de dentinogénesis imperfecta, radiográficamente y clínicamente por la alteración del color de los dientes.

La maloclusión dental fue evaluada clínicamente, al igual que otras características dentales como patrones de erupción, caries, enfermedad periodontal, dientes perdidos y mal formados.

El momento de la erupción de los dientes fue considerado temprano o tardío si se desviaba de la normalidad por más de 18 meses, según el calendario de Logan y Kronfeld.

El desarrollo dental se determinó en radiografías panorámicas mediante el uso del método de Demirjian et al (56) y se informó como acelerado o retrasado si se desvió por más de 12 meses a partir de la edad cronológica.

Obtuvieron como resultado que la incidencia de la dentinogénesis imperfecta fue superior al 80% en la dentición primaria. Clínicamente, el color de la dentición fue de valor predictivo en el manejo adecuado de la dentición primaria. La descoloración y desgaste de los dientes no ocurren de la misma manera en la dentición permanente que en la dentición primaria en cualquiera de los dos grupos de OI (Tipo III y IV) estudiados en este estudio. La maloclusión dental clase III ocurrió en 70% a 80% de esta población de OI, con una alta incidencia de mordidas cruzadas anteriores, posteriores, y mordidas abiertas.

Un retraso en el desarrollo dental se observó en el 21% en los pacientes con osteogénesis imperfecta tipo III, mientras un desarrollo acelerado se observó en el 23% de los pacientes con tipo IV. Además, se produjo erupción ectópica en 13 pacientes.

Los autores concluyeron que además de la DI-I, se presentan problemas orales significativos en los tipos III y IV de OI, pero la aceleración o retraso en la madurez dental en estos pacientes parecía tener poca consecuencia clínica(33).

Agnés Kamoun-Goldrat et al/ 2008

Este estudio fue el primero en valorar las diferencias entre edad dental y cronológica en niños con osteogénesis imperfecta tratados con bifosfonatos.

La población de estudio consistió en 33 niños franceses y belgas con OI (12 niños y 21 niñas), entre 6,2-14,6 años de edad, que recibieron tratamiento con bifosfonatos. Las dosis acumulativas administradas a estos pacientes con OI oscilaban entre 3 a 90 mg/ kg, con una media de 29 mg/kg y una mediana de 27 mg/kg. El grupo control fueron reclutados de la población general francesa.

El grupo de estudio de los pacientes con OI fueron clasificados como tipo I, III y IV definida por Silence et al.

Cada niño fue sometido a una inspección visual bajo luz natural para la presencia de dientes permanentes. La dentinogénesis imperfecta estuvo presente en 15 de los pacientes con OI.

El método que utilizaron para evaluar la edad dental se basó en el número de dientes permanentes que habían erupcionado; los datos fueron recolectados para niñas y niños entre 5,8 y 12,9 años de edad. Se determinó la edad dental de los sujetos individualmente sobre la base de la edad media correspondiente al número de dientes permanentes erupcionados, utilizando los datos de HÄGG & Taranger et al.

Los resultados de precisión de la evaluación de la edad cronológica por el análisis de la emergencia de los dientes para el grupo control no tenían diferencias significativas entre la edad dental, la edad cronológica, y tampoco

observaron diferencia significativa para la edad cronológica entre los pacientes con OI.

No observaron diferencias de la edad dental entre los grupos de presencia o ausencia de dentinogénesis imperfecta.

Pacientes con OI y controles mostraron diferencias significativas con respecto a la edad dental calculada. Cuando los pacientes con OI fueron separados en dos grupos de acuerdo con la mediana de la dosis acumulada de bifosfonatos recibida (27 mg/kg) los autores encontraron una diferencia significativa entre el grupo de pacientes con OI tratado con dosis baja de Bs y grupo de pacientes con OI tratado con dosis altas de Bs, de tal manera que los pacientes del grupo de dosis altas tenían dientes significativamente más retrasados. Por esta razón los autores concluyen que existe una evidencia fuerte en este estudio de que la terapia con bifosfonatos son los responsables del retraso en la erupción de los dientes y también, relacionan el retraso a la dosis dependiente y no lo relacionan con la duración del tratamiento(55).

Ilkka Vuorimies et al/ 2017(57)

El objetivo de este estudio fue evaluar si los bifosfonatos retrasan el desarrollo dental en niños con osteogénesis imperfecta.

El grupo de estudio estuvo conformado por 22 pacientes entre 3-16 años de edad, tratados con pamidronato, ácido zoledrónico o risedronato durante al menos un año antes de la radiografía.

Evaluaron radiográficamente el cuadrante mandibular izquierdo, las siguientes variables estadio de desarrollo de los dientes permanentes mediante el método de Demirjian et al, reabsorción de los dientes deciduos por Haavikko et al, y el número de dientes permanentes erupcionados (Figura 5).

Estudiaron la presencia de anomalía dentinaria, mediante pruebas clínicas y criterios radiográficas.

Utilizaron radiografías panorámicas de 50 pacientes con OI, que nunca recibieron tratamiento con bifosfonatos, y 50 individuos sanos de la misma edad como controles.

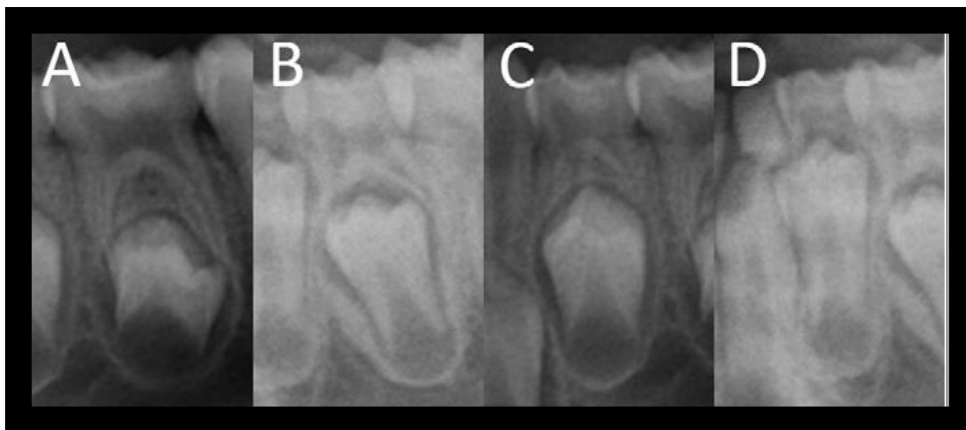


Figura 5: Etapas de resorción de los dientes primarios (58) **A)** raíz completa **B)** un cuarto de la raíz reabsorbida, **C)** mitad de la raíz reabsorbida, **D)** la raíz completamente reabsorbida. Los premolares permanentes en desarrollo se observan bajo las molares y representan aquí las etapas de Demirjian D en **(A)**, E en **(C)**, y F en **(B, D)**. Por lo tanto, los estadios de desarrollo del diente permanente y la etapa de resorción del diente primario no están completamente interrelacionados.

Como resultado obtuvieron que el desarrollo dental fue estadísticamente significativo acelerado en el grupo de OI, que nunca recibió bifosfonatos mostrando un incremento de la media de la edad dental en 0,63 años con respecto a la edad cronológica y el incremento de la mediana en el número de dientes erupcionados en 0,31 años en comparación con las normas finlandesas. Los pacientes con OI tratados con bifosfonatos mostraron, sin embargo, un desarrollo dental apropiado para la edad.

Los pacientes con OI no tratados con bifosfonatos también mostraron una resorción estadísticamente significativa y más rápida de los dientes deciduos de los pacientes tratados con bifosfonatos, y mostraron una interrelación alterada entre la etapa de resorción del diente primario y el estadio de desarrollo del diente permanente, a diferencia de los pacientes con OI tratados con

bifosfonatos. Las diferencias entre los subgrupos de los pacientes con y sin anomalía dentinaria fueron no significativas.

No se observaron correlación entre la dosis acumulada de bifosfonatos o entre la duración del tratamiento y cualquier otro componente de determinación del desarrollo dental.

Los autores concluyen en este estudio que encontraron a la osteogénesis imperfecta por si sola como la conductora al desarrollo dental avanzado y que el tratamiento con bifosfonatos tuvo un efecto retardador en los tres aspectos estudiados, sugiriendo que los bifosfonatos normalizarían el desarrollo dental avanzado en estos niños con OI a un nivel comparable con niños no afectados resultando en una tasa de desarrollo dental indistinguible de lo normal.

JUSTIFICACIÓN

Existen pocos estudios referentes al desarrollo dental en niños con Osteogénesis imperfecta (OI) tratados con bifosfonatos, por lo que nos vemos en la necesidad de investigar sobre ello.

En la mayoría de estos trabajos de investigación previos tanto en experimentación animal y con pacientes se deriva que el tratamiento con bifosfonatos podría llegar a afectar el desarrollo de los dientes y con ello a la edad dental.

Todos los niños que nosotros atendemos en la clínica de Postgrado del Título Propio: “Especialista en Odontología Integrada en el Niño con Necesidades Especiales”, Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid reciben tratamiento nada más nacer, tratamiento que cada vez es más potente y que podría repercutir en el desarrollo dental como un efecto adverso irreversible.

Por esta razón este trabajo de investigación pretende determinar el desarrollo dental en niños con OI tratados con bifosfonatos, aportando de esta manera una valiosa información para el odontólogo que podría contribuir en protocolizar el diagnóstico y tratamiento clínico en este colectivo de niños.

HIPOTÉSIS Y OBJETIVOS

Hipótesis de trabajo:

¿Existe una relación apropiada entre la edad dental y la edad cronológica en niños con osteogénesis imperfecta tratados con bifosfonatos?

Objetivo general:

Estimar la edad dental de una muestra de niños/as con diferentes tipos de OI, relacionarla con su edad cronológica y comparar los resultados con dos muestras control (franco canadiense de Demirjian et al y madrileña de Feijóo et al).

Objetivos específicos

Estimar la edad dental de una muestra de niños/as con diferentes tipos de OI tratados con bifosfonatos.

Comparar la edad cronológica de la muestra de niños/as con OI con dos muestras control: de niños franco canadienses y madrileños de acuerdo al género.

Comparar la edad cronológica y edad dental (muestra madrileña) en la muestra de niños/as con OI de acuerdo sus características esqueléticas (tipos de OI), dentales (presencia o no de dentinogénesis imperfecta) y protocolo terapéutico.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio se encuentra formando parte del Proyecto de Investigación titulado “*estudio del desarrollo craneofacial, unión cráneo cervical y dental y sus alteraciones, en niños con osteogénesis imperfecta tratados con bifosfonatos*”, financiado por la Fundación Mutua Madrileña (Anexo 1), a cargo del investigador principal, M. Joaquín de Nova García. El protocolo de dicho proyecto ha sido aprobado por el comité de ética del CEIC Hospital San Carlos (Anexo 2).

Diseño del estudio: Estudio Observacional, descriptivo, retrospectivo, y transversal basado en imágenes radiográficas.

Muestra del estudio

Pacientes menores de 18 años que acuden a la clínica de Postgrado del Título Propio: “Especialista en Odontología Integrada en el Niño con Necesidades Especiales”, Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid.

Para formar parte de la muestra del estudio los sujetos debían cumplir los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

- Niños/as con el diagnóstico definitivo de la patología de base “Osteogénesis imperfecta” según la clasificación de Sillence et al (9).
- Niños/as menores de 18 años.
- Consentimiento informado firmado por el padre y/o tutor (Anexo 3).
- Radiografía panorámica con un criterio de calidad óptimo.
- No presentar patologías dentales concomitantes tales como agenesias múltiples.
- No presentar exodoncias bilaterales en el maxilar inferior.

Criterios de exclusión

- Niños/as mayores de 18 años.
- Niños/as que no tengan el diagnóstico definitivo de la enfermedad.
- Niños/as con otras enfermedades metabólicas.
- Presentar agenesias múltiples y/o exodoncias bilaterales que no permitan la valoración de los estadios de maduración dentaria.

- Radiografía panorámica que no cuente con una adecuada calidad.
- Consentimiento informado no firmado por el padre y/o tutor.

Procedimiento de muestreo y tamaño muestral:

Se realizó un muestreo de tipo no probabilístico por conveniencia porque se incluyó pacientes que se encontraban en la base de datos del Título Propio “Especialista en Odontología Integrada en Niños con Necesidades Especiales” de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid. El tamaño muestral final se definió de acuerdo con los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión previamente estipulados en este estudio.

La distribución de la muestra final estuvo conformada por 31 pacientes 18 niños que corresponde al 54,84% del total de la muestra y 13 niñas que corresponde al 45,16%, distribuidos en 10 niños/as para los tipos I y IV respectivamente; y 11 niños/as para el tipo III de osteogénesis imperfecta según la clasificación de Sillence et al (9), así mismo para la ausencia/presencia de DG-I la distribución fue de 19 niños/as y 12 niños/as respectivamente (tabla 3).

		Dentinogénesis Imperfecta				Total
		Ausencia		Presencia		
		Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	
Tipo de Osteogénesis Imperfecta	Tipo I	2	6	2	0	10
	Tipo III	3	2	4	2	11
	Tipo IV	3	3	3	1	10
	Total	8	11	9	3	31

Tabla 3: Distribución de la muestra final de acuerdo al sexo, tipo de OI y ausencia/presencia de DG-I.

Los pacientes tratados con bifosfonatos en esta muestra fue de un total 16 niños/as distribuidos de acuerdo al número de ciclos de zoledronato ≤ 5 ciclos que correspondía a un total de 10 niños/as y >5 ciclos un total de 6 niños/as.

		Ciclos de zoledronato		Total
		Menos o Igual de 5 Ciclos	Más de 5 Ciclos	
Sexo	Hombres	8	3	11
	Mujeres	2	3	5
	Total	10	6	16

Tabla 4: Tabla de distribución de niños/as tratados con bifosfonatos de acuerdo al número de ciclos

Método de la estimación de la edad dental

Las radiografías fueron analizadas y clasificadas de acuerdo con los criterios de los métodos de estimación de la edad dental propuestas por Demirjian et al.

Método de Demirjian, Goldstein y Tanner: (56,58)

Este método fue realizado en una población franco-canadiense teniendo como objetivo determinar la edad dental mediante el análisis de radiografías panorámicas de 1446 niños y 1842 niñas de edades comprendidas entre los 2 y 20 años. Entre sus hallazgos más importantes se encuentra que hay una interacción entre el sexo y el desarrollo dental, estando más adelantado en las niñas. En un trabajo inicial se estudiaron los 14 dientes mandibulares, pero no se encontraron diferencias entre el lado derecho y el izquierdo por lo que en estudios posteriores solo se valoró el izquierdo. En 1980, Demirjian y Levesque publican los resultados de su proyecto cuyo objetivo era la búsqueda de diferencias sexuales en los procesos de mineralización dentaria. Estudiaron una población amplia, también de origen franco-canadiense, 2.705 niñas y 2.732 niños que acudieron al centro de crecimiento humano de la Universidad de Montreal. El rango de edad fue de entre los 6 a los 19 años y se realizó un seguimiento durante 9 años; la conclusión principal es que, aunque en la mayoría de los periodos las niñas van más adelantadas en la mineralización de sus piezas dentarias, las diferencias entre sexos no eran significativas.

El método de Demirjian estudia radiográficamente los 8 estadios de maduración de los siete dientes de la hemiarcada izquierda, clasificados de la (A-H) (tabla 5 y figura 6) y los criterios de las etapas se da por separado para cada diente, si hay dos criterios, es suficiente que se cumpla el primer criterio; si hay tres criterios, deben cumplirse los dos primeros y en todos los casos debe comprobarse que cumplan los criterios del estadio anterior.

Cada estadio se convierte en un valor numérico que al sumarlo nos da una cantidad que corresponde al grado de madurez para ese sujeto (tabla 6 y 7). Ese valor se intercala en unas gráficas que relacionan el grado de madurez con una edad cronológica para diferentes percentiles (diferenciadas entre niños y niñas), o bien a una última tabla de conversión, que corresponderá a los datos de la curva de maduración del percentil 50, a partir de las cuales se obtiene la edad dentaria del individuo (tablas 8 y 9) (58).

Por otro lado, en caso de no tener claro un estadio, se coloca el estadio que presente menor calcificación. Es importante indicar que la decisión de analizar los dientes mandibulares se debe a que tienen menor distorsión en las radiografías y esto mejora la visualización de los dientes permanentes en las radiografías panorámicas a comparación de los dientes maxilares.

En ausencia de cualquiera de los 7 dientes de la hemiarcada izquierda, se utilizó los siete dientes permanentes inferiores del lado derecho, debido a la similitud en el desarrollo. Pero cuando había agenesia bilateral, el individuo se excluyó del estudio.

Los autores describen ocho estadios que se detallan a continuación(56):

Estadios	Descripción
A	En dientes uniradiculares y multiradiculares, la calcificación inicia en la parte superior de la cripta en forma de cono invertido. No hay fusión de los puntos calcificados.
B	La fusión de los puntos calcificados forma varias cúspides dando regularidad a la línea externa oclusal.
C	Presenta tres características: a. La formación del esmalte está completa en la superficie oclusal que converge hacia la región cervical b. Se inicia el depósito de dentina. c. La línea externa de la cámara pulpar presenta la forma curva del borde oclusal.
D	Presenta tres características: a. La formación de la corona se encuentra completa por debajo de la unión amelocementaria. b. El borde superior de la cámara pulpar en dientes uniradiculares tiene una forma curva definida siendo cóncava hacia la región cervical. La proyección de cuernos pulpares si están presentes, tienen una línea externa que da la apariencia de una sombrilla. En molares la cámara pulpar tiene una forma trapezoidal. c. Una espícula marca el comienzo de la formación de la raíz.
E	Se divide tanto en dientes uniradiculares como multiradiculares Dientes uniradiculares a. Las paredes de la cámara pulpar forman líneas rectas las cuales se interrumpen por la presencia de los cuernos pulpares, estos son más largos que en el estadio anterior. b. La longitud de la raíz es menor a la de la corona. Dientes multiradiculares. a. Inicia la formación de la bifurcación radicular, se ve en forma de un punto calcificado que tiene forma semilunar. b. La longitud radicular es aún menor que la altura coronal
F	Se divide tanto en dientes uniradiculares como multiradiculares Dientes uniradiculares. a. Las paredes de la cámara pulpar forman más o menos un triángulo isósceles, b. La longitud radicular es igual o más grande que la altura coronal. Dientes Multiradiculares. a. La región calcificada de la bifurcación va más allá del estadio de forma semilunar, para dar a la raíz una línea externa más definida, terminando en forma de embudo. b. La longitud radicular es igual o mayor que la altura coronal.
G	Presenta dos características a. Las paredes del canal radicular son ahora paralelas (raíz distal en molares) b. El ápice radicular está aun parcialmente abierto (raíz distal en molares).
H	El ápice del canal radicular está completamente cerrado (raíz distal en molares), La membrana periodontal está cubriendo uniformemente la raíz incluyendo el ápice.

Tabla 5: Estadios de desarrollo de la dentición permanente adaptado de Demirjian et al (1973)(56).

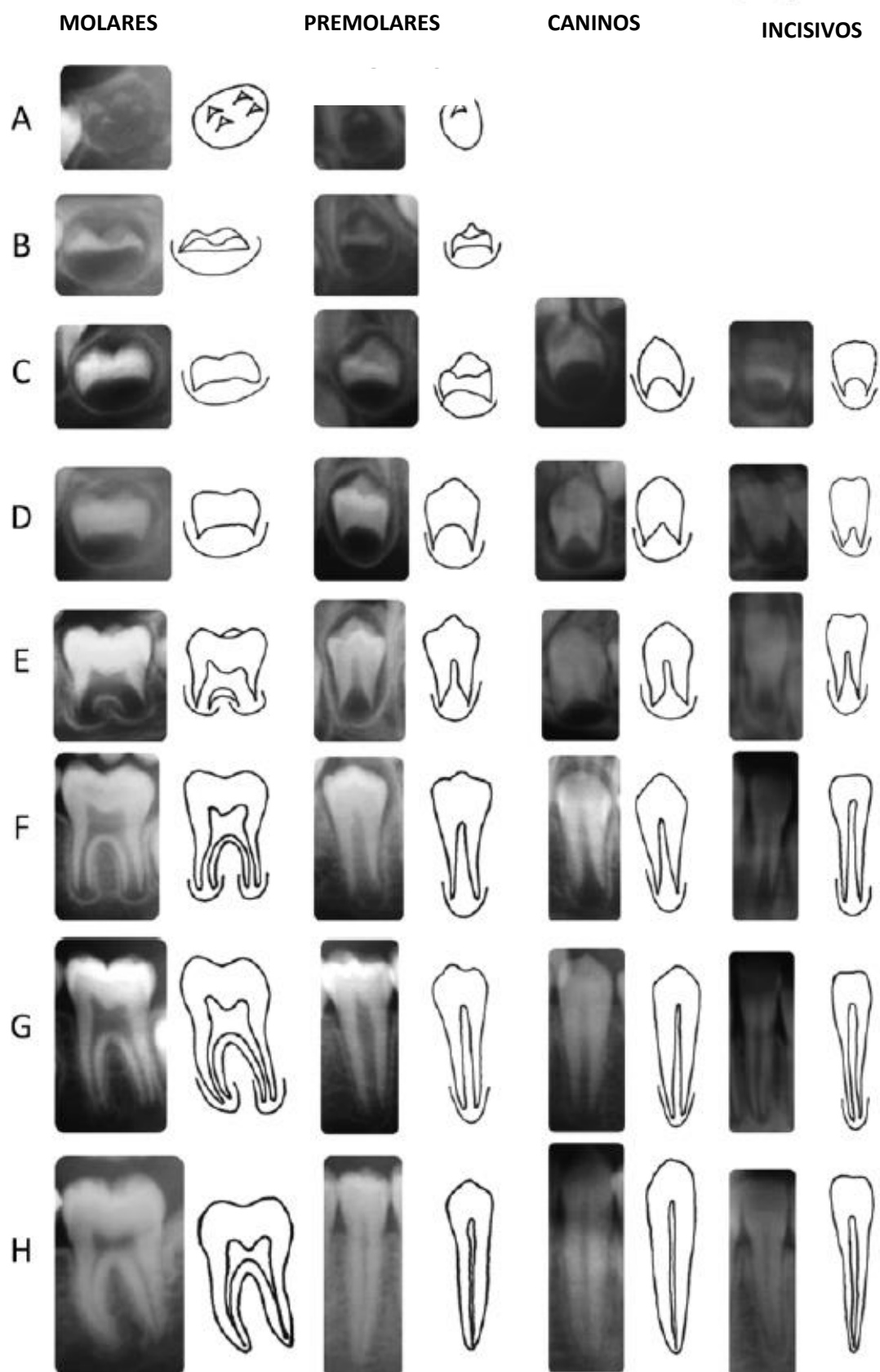


Figura 6: Estadios de desarrollo de la dentición permanente adaptado de Demirjian et al. (1973)(56,59).

Valores ponderados por sexo y pieza dentaria

Niños

Diente	Estadio								
	0	1 (A)	2 (B)	3 (C)	4 (D)	5 (E)	6 (F)	7 (G)	8 (H)
3.7 (M ₂)	0.0	1,7	3,1	5,4	8,6	11,4	12,4	12,8	13,6
3.6 (M ₁)				0	5,3	7,5	10,3	13,9	16,8
3.5 (PM ₂)	0.0	1,5	2,7	5,2	8	10,8	12	12,5	13,2
3.4 (PM ₁)		0	4	6,3	9,4	13,2	14,9	15,5	16,1
3.3 (C)				0	4	7,8	10,1	11,4	12
3.2 (I ₂)				0	2,8	5,4	7,7	10,5	13,2
3.1 (I ₁)				0	4,3	6,3	8,2	11,2	15,1

Tabla 6: Valores ponderados en niños. (Tomado de Demirjian et al.1973) (56).

Niñas

Diente	Estadio								
	0	1 (A)	2 (B)	3 (C)	4 (D)	5 (E)	6 (F)	7 (G)	8 (H)
3.7 (M ₂)	0	1,8	3,1	5,4	9	11,7	12,8	13,2	13,8
3.6 (M ₁)				0	3,5	5,6	8,4	12,5	15,4
3.5 (PM ₂)	0	1,7	2,9	5,4	8,6	11,1	12,3	12,8	13,3
3.4 (PM ₁)		0	3,1	5,2	8,8	12,6	14,3	14,9	15,5
3.3 (C)				0	3,7	7,3	10	11,8	12,5
3.2 (I ₂)				0	2,8	5,3	8,1	11,2	13,8
3.1 (I ₁)				0	4,4	6,3	8,5	12	15,8

Tabla 7: Valores ponderados en niñas. (Tomado de Demirjian et al.1973) (56).

Tablas de conversión de edad dental

Edad	Puntuación	Edad	Puntuación	Edad	Puntuación	Edad	Puntuación
3,0	12,4	7,0	46,7	11,0	92,0	15,0	97,6
3,1	12,9	7,1	48,3	11,1	92,2	15,1	97,7
3,2	13,5	7,2	50,0	11,2	92,5	15,2	97,8
3,3	14,0	7,3	52,0	11,3	92,7	15,3	97,8
3,4	14,5	7,4	54,3	11,4	92,9	15,4	97,9
3,5	15,0	7,5	56,8	11,5	93,1	15,5	98,0
3,6	15,6	7,6	59,6	11,6	93,3	15,6	98,1
3,7	16,2	7,7	62,5	11,7	93,5	15,7	98,2
3,8	17,0	7,8	66,0	11,8	93,7	15,8	98,2
3,9	17,6	7,9	69,0	11,9	93,9	15,9	98,3
4,0	18,2	8,0	71,6	12,0	94,0	16,0	98,4
4,1	18,9	8,1	73,5	12,1	94,2		
4,2	19,7	8,2	75,1	12,2	94,4		
4,3	20,4	8,3	76,4	12,3	94,5		
4,4	21,0	8,4	77,7	12,4	94,6		
4,5	21,7	8,5	79,0	12,5	94,8		
4,6	22,4	8,6	80,2	12,6	95,0		
4,7	23,1	8,7	81,2	12,7	95,1		
4,8	23,8	8,8	82,0	12,8	95,2		
4,9	24,6	8,9	82,8	12,9	95,4		
5,0	25,4	9,0	83,6	13,0	95,6		
5,1	26,2	9,1	84,3	13,1	95,7		
5,2	27,0	9,2	85,0	13,2	95,8		
5,3	27,8	9,3	85,6	13,3	95,9		
5,4	28,6	9,4	86,2	13,4	96,0		
5,5	29,5	9,5	86,7	13,5	96,1		
5,6	30,3	9,6	87,2	13,6	96,2		
5,7	31,1	9,7	87,7	13,7	96,3		
5,8	31,8	9,8	88,2	13,8	96,4		
5,9	32,6	9,9	88,6	13,9	96,5		
6,0	33,6	10,0	89,0	14,0	96,6		
6,1	34,7	10,1	89,3	14,1	96,7		
6,2	35,8	10,2	89,7	14,2	96,8		
6,3	36,9	10,3	90,0	14,3	96,9		
6,4	38,0	10,4	90,3	14,4	97,0		
6,5	39,2	10,5	90,6	14,5	97,1		
6,6	40,6	10,6	91,0	14,6	97,2		
6,7	42,0	10,7	91,3	14,7	97,3		
6,8	43,6	10,8	91,6	14,8	97,4		
6,9	45,1	10,9	91,8	14,9	97,5		

Tabla 8: Tablas de conversión de edad dental en niños tomada Demirjian et al. (1973) (56).

Edad	Puntuación	Edad	Puntuación	Edad	Puntuación	Edad	Puntuación
3	20,4	7	62,8	11	93,8	15	97,6
3,1	20,9	7,1	64,2	11,1	94,0	15,1	97,6
3,2	21,4	7,2	65,5	11,2	94,3	15,2	97,7
3,3	21,9	7,3	66,8	11,3	94,5	15,3	97,7
3,4	22,5	7,4	68,1	11,4	94,7	15,4	97,7
3,5	23,1	7,5	69,4	11,5	94,9	15,5	97,7
3,6	23,8	7,6	70,6	11,6	95,1	15,6	97,7
3,7	24,4	7,7	71,8	11,7	95,3	15,7	97,7
3,8	25,1	7,8	73,0	11,8	95,4	15,8	97,8
3,9	25,9	7,9	74,1	11,9	95,6	15,9	97,8
4	26,7	8	75,2	12	95,7	16	97,8
4,1	27,5	8,1	76,3	12,1	95,9		
4,2	28,3	8,2	77,3	12,2	96,0		
4,3	29,2	8,3	78,3	12,3	96,1		
4,4	30,1	8,4	79,3	12,4	96,2		
4,5	31,0	8,5	80,2	12,5	96,3		
4,6	32,0	8,6	81,1	12,6	96,4		
4,7	33,0	8,7	82,0	12,7	96,5		
4,8	34,1	8,8	82,8	12,8	96,6		
4,9	35,1	8,9	83,6	12,9	96,7		
5	36,3	9	84,4	13	96,8		
5,1	37,4	9,1	85,1	13,1	96,9		
5,2	38,6	9,2	85,8	13,2	96,9		
5,3	39,8	9,3	86,5	13,3	97,0		
5,4	41,0	9,4	87,1	13,4	97,0		
5,5	42,3	9,5	87,7	13,5	97,1		
5,6	43,6	9,6	88,3	13,6	97,2		
5,7	44,9	9,7	88,8	13,7	97,2		
5,8	46,2	9,8	89,4	13,8	97,3		
5,9	47,6	9,9	89,8	13,9	97,3		
6	49,0	10	90,3	14	97,3		
6,1	50,3	10,1	90,8	14,1	97,4		
6,2	51,7	10,2	91,2	14,2	97,4		
6,3	53,1	10,3	91,6	14,3	97,4		
6,4	54,5	10,4	91,9	14,4	97,5		
6,5	55,9	10,5	92,3	14,5	97,5		
6,6	57,3	10,6	92,6	14,6	97,5		
6,7	58,7	10,7	93,0	14,7	97,6		
6,8	60,1	10,8	93,2	14,8	97,6		
6,9	61,5	10,9	93,5	14,9	97,6		

Tabla 9: Tabla de conversión de la edad dental niñas tomada Demirjian et al. (1973) (56).

Determinación de la edad dental utilizando las tablas de conversión de Feijoo et al:(60)

Para determinar la edad dental muestra madrileña, se utilizó el método de Demirjian et al(56) modificando las tablas de conversión sustituyéndolas por las tablas proporcionadas por el Dr. Gonzalo Feijóo que hacen referencia a la estimación de la edad en una muestra de **1010** radiografías panorámicas pertenecientes a niños españoles, niños entre los 2 y los 16 años de edad, siendo la edad media de 9,2 años (+D.E. 2,95), provenientes de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid.

La determinación del estadio de maduración dentaria lo realizaron en incisivos, caninos, premolares y molares permanentes, maxilares y mandibulares, siguiendo el método propuesto por Demirjian y et al(56), los autores analizaron un total de 29823 dientes.

Concluyendo que la maduración propuestas por Demirjian no son totalmente aplicables a la muestra de este estudio, porque encontraron que la edad media estimada dental superó la media de la edad cronológica en niños y niñas, siendo la diferencia media de 0,87 y 0,55 años respectivamente. Por lo cual desarrollaron nuevas gráficas y tablas de maduración específicas para la población de estudio.

En el presente trabajo final de master utilizaremos estas tablas de conversión de la edad dental dependiendo del sexo en el colectivo de niños/as con osteogenesis imperfecta (Tabla 10 y 11), siguiendo previamente todas las indicaciones del método de Demirjian et al(56).

Edad	Puntuación	Edad	Puntuación	Edad	Puntuación	Edad	Puntuación
3	11,6	7	68,3	11	95,3	15	98,3
3,1	12,6	7,1	69,7	11,1	95,5	15,1	98,4
3,2	13,5	7,2	71,0	11,2	95,6	15,2	98,4
3,3	14,5	7,3	72,2	11,3	95,8	15,3	98,4
3,4	15,6	7,4	73,4	11,4	96,0	15,4	98,4
3,5	16,7	7,5	74,6	11,5	96,1	15,5	98,4
3,6	17,8	7,6	75,7	11,6	96,3	15,6	98,4
3,7	18,9	7,7	76,8	11,7	96,4	15,7	98,4
3,8	20,1	7,8	77,9	11,8	96,6	15,8	98,5
3,9	21,4	7,9	78,9	11,9	96,7	15,9	98,5
4	22,7	8	79,9	12	96,8	16	98,5
4,1	24,0	8,1	80,8	12,1	96,9		
4,2	25,3	8,2	81,7	12,2	97,0		
4,3	26,7	8,3	82,6	12,3	97,1		
4,4	28,1	8,4	83,4	12,4	97,2		
4,5	29,6	8,5	84,2	12,5	97,3		
4,6	31,0	8,6	85,0	12,6	97,4		
4,7	32,5	8,7	85,7	12,7	97,4		
4,8	34,1	8,8	86,4	12,8	97,5		
4,9	35,6	8,9	87,1	12,9	97,6		
5	37,2	9	87,7	13	97,6		
5,1	38,8	9,1	88,3	13,1	97,7		
5,2	40,4	9,2	88,9	13,2	97,8		
5,3	42,0	9,3	89,4	13,3	97,8		
5,4	43,6	9,4	89,9	13,4	97,9		
5,5	45,3	9,5	90,4	13,5	97,9		
5,6	46,9	9,6	90,9	13,6	97,9		
5,7	48,5	9,7	91,3	13,7	98,0		
5,8	50,2	9,8	91,7	13,8	98,0		
5,9	51,8	9,9	92,1	13,9	98,1		
6	53,4	10	92,5	14	98,1		
6,1	55,0	10,1	92,8	14,1	98,1		
6,2	56,6	10,2	93,2	14,2	98,2		
6,3	58,1	10,3	93,5	14,3	98,2		
6,4	59,7	10,4	93,8	14,4	98,2		
6,5	61,2	10,5	94,1	14,5	98,2		
6,6	62,7	10,6	94,3	14,6	98,3		
6,7	64,1	10,7	94,6	14,7	98,3		
6,8	65,6	10,8	94,8	14,8	98,3		
6,9	67,0	10,9	95,0	14,9	98,3		

Tabla 10: Tabla de conversión de la edad dental en población madrileña Niñas(60).

Edad	Puntuación	Edad	Puntuación	Edad	Puntuación	Edad	Puntuación
3,0	13,7	7,0	51,0	11,0	94,5	15,0	99,2
3,1	14,4	7,1	52,9	11,1	94,7	15,1	99,3
3,2	15,1	7,2	55,5	11,2	94,9	15,2	99,4
3,3	15,8	7,3	57,8	11,3	95,1	15,3	99,4
3,4	16,6	7,4	61,0	11,4	95,3	15,4	99,5
3,5	17,3	7,5	65,0	11,5	95,4	15,5	99,6
3,6	18,0	7,6	68,0	11,6	95,6	15,6	99,6
3,7	18,8	7,7	71,8	11,7	95,8	15,7	99,7
3,8	19,5	7,8	75,0	11,8	96,0	15,8	99,8
3,9	20,3	7,9	77,0	11,9	96,2	15,9	99,9
4,0	21,0	8,0	78,8	12,0	96,3	16,0	100,0
4,1	21,8	8,1	80,2	12,1	96,4		
4,2	22,5	8,2	81,2	12,2	96,5		
4,3	23,2	8,3	82,2	12,3	96,6		
4,4	24,0	8,4	83,1	12,4	96,7		
4,5	24,8	8,5	84,0	12,5	96,8		
4,6	25,6	8,6	84,8	12,6	96,9		
4,7	26,4	8,7	85,3	12,7	97,0		
4,8	27,2	8,8	86,1	12,8	97,1		
4,9	28,0	8,9	86,7	12,9	97,2		
5,0	28,9	9,0	87,2	13,0	97,3		
5,1	29,7	9,1	87,8	13,1	97,4		
5,2	30,5	9,2	88,3	13,2	97,5		
5,3	31,3	9,3	88,8	13,3	97,6		
5,4	32,1	9,4	89,3	13,4	97,7		
5,5	33,0	9,5	89,8	13,5	97,8		
5,6	34,0	9,6	90,2	13,6	98,0		
5,7	35,0	9,7	90,7	13,7	98,1		
5,8	36,6	9,8	91,1	13,8	98,2		
5,9	37,0	9,9	91,4	13,9	98,3		
6,0	38,0	10,0	91,8	14,0	98,3		
6,1	39,1	10,1	92,1	14,1	98,4		
6,2	40,2	10,2	92,3	14,2	98,5		
6,3	41,3	10,3	92,6	14,3	98,6		
6,4	42,5	10,4	92,9	14,4	98,7		
6,5	43,9	10,5	93,2	14,5	98,8		
6,6	45,2	10,6	93,5	14,6	98,9		
6,7	46,7	10,7	93,7	14,7	99,0		
6,8	48,0	10,8	94,0	14,8	99,1		
6,9	49,5	10,9	94,2	14,9	99,1		

Tabla 11: Tabla de conversión de la edad dental en población madrileña Niños (60).

Las variables del estudio:

Las variables del estudio se definen a continuación:

Variable	Indicador	Escala	Tipo
Sexo	✓ Hombre ✓ Mujer	Nominal dicotómica	Cualitativa
Tipo de osteogénesis imperfecta	Tipo I,III,IV	Ordinal politémica	Cualitativa
Dentinogénesis imperfecta tipo I	✓ Presencia ✓ Ausencia	Nominal dicotómica	Cualitativa
Edad cronológica	Edad cronológica en años	Continua	Cuantitativa
Edad dental en niños francocanadienses	Edad dental en años	Continua	Cuantitativa
Edad dental en niños madrileños	Edad dental en años	Continua	Cuantitativa
Bifosfonato: Ciclos de zoledronato	Número de ciclos. ✓ ≤5 ciclos ✓ >5 ciclos	Ordinal dicotómica	Cualitativa

Tabla 12: Definición de las variables del estudio.

Recogida de datos y fuentes de información:

- Los datos respecto al sexo, tipo de osteogénesis imperfecta, edad cronológica, se recogieron de la historia clínica del paciente y se consignarán junto con las variables edad dental en niños franco-canadiense y edad dental en niños madrileños, en una hoja de recogida de datos (Anexo 4).
- La variable dentinogénesis imperfecta tipo I fue estudiada, mediante los registros clínicos-fotográficos y radiográficos de cada paciente incluido en el estudio.
- La variable ciclo de zoledronato (0,05 mg/Kg/dosis) se calculó del informe farmacológico disponible en la historia clínica hasta la fecha de la

radiografía panorámica y solo en los pacientes que contaban con dicha información.

- Para las variables cuantitativas edad cronológica, edad dental en niños franco-canadienses y la edad dental en niños madrileños, se consignaron estos valores en años y meses.

Después, las variables cualitativas serán codificadas y llevadas a una hoja de cálculo (Excel) de la siguiente manera:

Variables cualitativas	Codificación
Sexo	✓ Hombre (0) ✓ Mujer (1)
Tipo de osteogénesis imperfecta	✓ I (0) ✓ III (1) ✓ IV (2)
Dentinogénesis Imperfecta tipo I	✓ Presencia (0) ✓ Ausencia (1)
Ciclo de zoledronato	✓ ≤5 ciclos (0) ✓ >5 ciclos(1)

Tabla 13: Codificación de las variables cualitativas utilizadas en el estudio

Análisis estadístico

Los datos fueron almacenados en una hoja del programa Excel de Microsoft, se utilizó el programa SPSS 24.0 (IBM ® Corporation) para analizar los datos.

El análisis estadístico de los datos realizado ha sido:

1. Evaluación de concordancia intra/interobservador utilizando el índice de coeficiente Kappa de los siete dientes de la hemiarcada izquierda inferior de un 100% y 26% de la muestra respectivamente.
2. Las comparaciones estadísticas de los diversos grupos se realizaron en varias fases:

2.1. Prueba de Shapiro-Wilk: Esta prueba se realizó para comprobar la bondad de ajuste de las distribuciones a comparar. El nivel de significación tomado fue de 0,05.

2.2. Prueba de Levene: Esta prueba se utilizó para comprobar la homocedasticidad de las distribuciones u homogeneidad de varianzas. El nivel de significación tomado fue de 0,05.

Según los resultados de estas pruebas se tomó la decisión de utilizar test paramétricos o no paramétricos, de tal forma que, si cumplían claramente las condiciones de normalidad y homocedasticidad se realizaron los test paramétricos, mientras que si no las cumplían se realizaron los test no paramétricos. Hay algunos casos donde los p-valores de la prueba de Shapiro-Wilk eran muy cercanos al nivel de significación, ya sea porque fuera superior o inferior, en estos casos se tomó la decisión de utilizar un test u otro en función del p-valor de la distribución con la que iba a ser comparada y con la prueba de Levene. Así, si la otra distribución era normal y cumplía la homocedasticidad se decidió realizar un ANOVA, en lugar de una t de student, ya que la prueba de ANOVA es más robusta para la asunción de la primera condición, teniendo una alta fiabilidad incluso cuando no se cumple este requisito. Si la otra distribución se asumió como no normal se realizaron test no paramétricos.

2.3. Los test utilizados en las comparaciones de los grupos fueron:

- T de Student para muestras pareadas: test paramétrico para 2 muestras dependientes.
- T de Student para muestras independientes: test paramétrico para 2 muestras independientes.
- ANOVA: test paramétrico para 2 o más muestras independientes.
- Test de Wilcoxon: test no paramétrico para 2 muestras pareadas.
- Test de U-Mann-Whitney: test no paramétrico para 2 muestras independientes.

El nivel de significación tomado en todos los casos fue de 0,05 (95%).

3. Para la creación y edición de gráficos se utilizó el programa Microsoft Excel 2010, y como procesador de texto el programa Microsoft Word 2010.

4. Se utilizó el gestor de referencias bibliográficas RefWorks 2.0, y la aplicación Write-N-Cite para la integración de la bibliografía en el documento.

Dificultades y limitaciones del estudio

Se han considerado entre dificultades y limitaciones, el número relativamente pequeño de individuos en la muestra debido a que la osteogénesis imperfecta es una enfermedad rara con una prevalencia aproximada de 1/15.000 a 1/20.000 recién nacidos vivos (2), además de que la mayoría de los niños que se atienden en la clínica del Título Propio: “Especialista en Odontología Integrada en el Niño con Necesidades Especiales” presentan problemas esqueléticos severos propios de la enfermedad por lo cual es imposible tener un registro radiográfico en estos niños.

Se contabilizaron como casos perdidos los niños que presentaron agenesias bilaterales.

RESULTADOS

Evaluación de concordancia Intra/Interobservador mediante el índice de coeficiente kappa

Para comprobar la fiabilidad de la medición de las lecturas de los siete dientes de la hemiarcada izquierda inferior de las radiografías panorámicas se llevó a cabo una evaluación de la concordancia intraobservador mediante el índice de coeficiente Kappa realizado por la alumna en un 100% de la muestra cuyos resultados pueden observarse en la tabla 15.

Después se realizó la evaluación de la concordancia interobservador que fue llevada a cabo por la alumna y el Dr. Feijóo García en un 26% de la muestra, cuyos resultados pueden observarse en la tabla 16.

Para ambas evaluaciones se utilizó la siguiente interpretación del índice Kappa:

ESTADÍSTICA KAPPA	FUERZA DE CONCORDANCIA
< 0.00	Mala
0.00 – 0.20	Pobre
0.21-0.40	Débil
0.41-0.60	Aceptable
0.61-0.80	Bueno
0.81-1	Excelente

Tabla 14: Interpretación del índice Kappa.

- El resultado de las lecturas en el 100% de la muestra para los 7 dientes de la hemiarcada inferior izquierda presenta valores que oscilan con una fuerza de concordancia entre bueno y excelente (tabla 15).

	37	36	35	34	33	32	31	Total
Kappa	0,703	0,837	0,851	0,771	0,817	0,804	0,837	0,44

Tabla 15: Evaluación de la concordancia intraobservador con el índice de Kappa.

- El resultado del 26% de las lecturas de los 7 dientes de la hemiarcada inferior izquierda se encuentra con una fuerza de concordancia buena para las siguientes piezas dentales (36,35,34 y 31) y para el rango de aceptable para las piezas dentales (37,33 y 32) (tabla 16).

	37	36	35	34	33	32	31	Total
Kappa	0,418	0,636	0,719	0,698	0,547	0,538	0,644	0,593

Tabla 16: Evaluación de la concordancia interobservador con el índice de Kappa.

Estimación de la edad dental en una muestra de niños/as con OI.

Presentamos los pacientes incluidos en el estudio, cada uno de ellos con su respectiva edad cronológica y estimación de la edad dental (muestra franco-canadiense y muestra madrileña) y las diferencias encontradas para cada caso.

A partir de la información de la tabla 17 se generan los datos que serán sometidos al análisis comparativo a lo largo del estudio.

Paciente	Edad cronológica	Edad dentaria población franco-canadiense	Diferencias	Edad Dentaria población madrileña	Diferencias
1	8,2	7,6	0,8	6,8	1,6
2	11,2	14,4	-3,2	13,3	-2,1
3	6,8	7,7	-0,11	7,2	-0,4
4	11,11	14,9	-2,10	14,4	-2,5
5	7,3	7,5	-0,2	6,6	0,9
6	6,2	7,5	-1,3	6,5	-0,3
7	14,8	15,4	-0,8	15,8	-1
8	16,5	16	0,5	16	0,5
9	7,7	7,4	0,3	6,3	1,4
10	8	8,2	-0,2	8,1	-0,1
11	9,4	10,7	-1,3	10,4	-1
12	7,3	7,2	0,1	6,2	1,1
13	7,6	7,6	0	7,1	0,5
14	12,7	12,6	0,1	12,1	0,6
15	7,2	9,1	-1,11	8,6	-1,4
16	13	16	-3	15	-2
17	7,2	7,5	-0,3	7,2	0
18	11,2	12,1	-0,11	11,7	-0,5
19	16,5	16	0,5	16	0,5
20	11,5	14,3	-2,10	13,1	-1,8
21	11,2	15,4	-4,2	16	-4,10
22	9,5	13,3	-3,10	12,1	-2,8
23	13,5	15,4	-1,11	16	-2,7
24	11,5	15,4	-3,11	16	-4,7
25	7,9	7,7	0,2	7	0,9
26	3	3,5	-0,5	3,6	-0,6
27	9,11	8,2	1,9	8	1,11
28	12,1	14,7	-2,6	16	-3,11
29	8,9	9,7	-0,10	9,5	-0,8
30	9,1	9,9	-0,8	9,7	-0,6
31	7,4	7,9	-0,5	7,6	-0,2





Tabla 17: Pacientes incluidos en el estudio.

Estudio descriptivo de la edad cronológica y la edad dental en niños/as con OI

Analizamos las diferencias entre las edades cronológicas y las edades dentales estimadas. A partir de la muestra de Demirjian (niños franco-canadiense) y la muestra en niños madrileños.

Diferencias entre la edad cronológica y edad dental (muestra franco-canadiense): muestra de niños/as con OI.

La tabla 18 muestra los datos de las edades cronológicas y dental (muestra franco-canadiense) de los pacientes incluidos en el estudio, así como la diferencia entre ambas y en las dos columnas de la derecha si la edad dental se encuentra adelantada o retrasada respecto a la cronológica. El código utilizado es el siguiente:

-  (+) De 1 mes a 1 año de retraso o adelanto (0,1-1 en valor absoluto)
-  (++) De 1 año y 1 mes hasta 2 años de retraso o adelanto (1,1-2 en valor absoluto)
-  (++++) De 2 años y 1 mes hasta 3 años de retraso o adelanto (2,1-3 en valor absoluto)
-  (+++++) Igual o más de 3 años y 1 mes (más de 3,1 en valor absoluto).

Paciente	Edad cronológica	Edad dentaria Demirjian	Diferencias	Adelanto	Retraso
1	8,2	7,6	0,8		+
2	11,2	14,4	-3,2	++++	
3	6,8	7,7	-0,11	+	
4	11,11	14,9	-2,10	+++	
5	7,3	7,5	-0,2	+	
6	6,2	7,5	-1,3	++	
7	14,8	15,4	-0,8	+	
8	16,5	16	0,5		+
9	7,7	7,4	0,3		+
10	8	8,2	-0,2	+	
11	9,4	10,7	-1,3	++	
12	7,3	7,2	0,1		+
13	7,6	7,6	0	0	0
14	12,7	12,6	0,1		+
15	7,2	9,1	-1,11	++	
16	13	16	-3	+++	
17	7,2	7,5	-0,3	+	
18	11,2	12,1	-0,11	+	
19	16,5	16	0,5		+
20	11,5	14,3	-2,10	+++	
21	11,2	15,4	-4,2	++++	
22	9,5	13,3	-3,10	++++	
23	13,5	15,4	-1,11	++	
24	11,5	15,4	-3,11	++++	
25	7,9	7,7	0,2		+
26	3	3,5	-0,5	+	
27	9,11	8,2	1,9		++
28	12,1	14,7	-2,6	+++	
29	8,9	9,7	-0,10	+	
30	9,1	9,9	-0,8	+	
31	7,4	7,9	-0,5	+	

Tabla 18: Comparación de la edad cronológica y dental (muestra franco-canadiense) en la muestra de niños/niñas con OI.

El rango de la edad cronológica de la muestra estudiada es desde los 3 años el más pequeño hasta los 16 años y medio los mayores, en contraste con el intervalo de la edad dental que se encuentra entre los 3 años y 5 meses hasta los 16 años.

Al observar las diferencias entre ambas edades se encuentra que la mayoría de la muestra presenta un adelanto de la edad dental, es decir, la edad dental es

mayor que la edad cronológica. En la tabla 19 se muestra que son 22 pacientes de 31 los que presentan adelanto que supone un 71% frente al 26% (8 pacientes) que presentan un retraso de la edad dental. Teniendo en cuenta el grado de desviación de la edad dental, en ambos casos la mayoría de la muestra la diferencia es leve, es decir, entre 1 mes y 1 año siendo un 32% en el grupo adelantado respecto al total de los pacientes y un 22,6% en el grupo con retraso de la edad dental. En el grupo que presenta adelanto tenemos un 13% de la muestra cuya diferencia es mayor al año y menor o igual a dos años frente al 3,22% del grupo con retraso. Más de dos años de adelanto hay 8 niños/as que suponen el 26% del total, mientras que no hay ningún paciente que muestre tanto retraso, por lo que, no sólo los pacientes con retraso son menos que los que presentan adelanto, sino que el grado o diferencia entre ambas edades también es menor.





	Adelanto	Retraso
Total	22 (71%)	8 (26%)
+	10 (32%)	7 (22,6%)
++	4 (13%)	1 (3,22%)
+++	4 (13%)	0
++++	4 (13%)	0

Tabla 19: Frecuencia del número de niños/as de la muestra que presentan adelanto o retraso.

Únicamente el paciente 13 no presentó ni adelanto ni retraso de la edad dental respecto de su edad cronológica suponiendo un 3,22% de la muestra.

Diferencias entre la edad cronológica y edad dental (muestra madrileña): muestra de niños/as con OI

La tabla 20 muestra los datos de las edades cronológicas y dental (muestra madrileña) de los pacientes incluidos en el estudio, así como la diferencia entre ambas y en las dos columnas de la derecha si la edad dental se encuentra adelantada o retrasada respecto a la cronológica. El código utilizado es el mismo del apartado anterior.

-  (+) De 1 mes a 1 año de retraso o adelanto (0,1-1 en valor absoluto)
-  (++) De 1 año y 1 mes hasta 2 años de retraso o adelanto (1,1-2 en valor absoluto)
-  (+++) De 2 años y 1 mes hasta 3 años de retraso o adelanto (2,1-3 en valor absoluto)
-  (+++++) Igual o más de 3 años y 1 mes (más de 3,1 en valor absoluto).

Paciente	Edad Dentaria				
	Edad cronológica	Edad población madrileña	Diferencias	Adelanto	Retraso
1	8,2	6,8	1,6		++
2	11,2	13,3	-2,1	+++	
3	6,8	7,2	-0,4	+	
4	11,11	14,4	-2,5	+++	
5	7,3	6,6	0,9		+
6	6,2	6,5	-0,3	+	
7	14,8	15,8	-1	+	
8	16,5	16	0,5		+
9	7,7	6,3	1,4		++
10	8	8,1	-0,1	+	
11	9,4	10,4	-1	+	
12	7,3	6,2	1,1		++
13	7,6	7,1	0,5		+
14	12,7	12,1	0,6		+
15	7,2	8,6	-1,4	++	
16	13	15	-2	++	
17	7,2	7,2	0	0	0
18	11,2	11,7	-0,5	+	
19	16,5	16	0,5		+
20	11,5	13,1	-1,8	++	
21	11,2	16	-4,10	++++	
22	9,5	12,1	-2,8	+++	
23	13,5	16	-2,7	+++	
24	11,5	16	-4,7	++++	
25	7,9	7	0,9		+
26	3	3,6	-0,6	+	
27	9,11	8	1,11		++
28	12,1	16	-3,11	++++	
29	8,9	9,5	-0,8	+	
30	9,1	9,7	-0,6	+	
31	7,4	7,6	-0,2	+	

Tabla 20: Comparación de la edad cronológica y dental (muestra madrileña) en la muestra de niños/niñas con OI.

En la tabla 20 se puede observar que el rango de edad dental de la muestra madrileña se encuentra entre los 3 años y 6 meses hasta los 16 años frente a la edad cronológica que era de los 3 años hasta los 16 años y 5 meses, siendo el rango ligeramente inferior en el caso de la edad dental.

Si observamos la tabla 21 de frecuencia vemos que se mantiene un patrón donde los pacientes con adelanto vuelven a ser más que los que tienen retraso, ya que los porcentajes son del 64,5% en el primero de los casos y baja hasta un 32,3% en el segundo grupo. La distribución dentro del grupo de edad adelantada es similar a los de la muestra franco-canadiense, manteniéndose la mayor frecuencia el subgrupo leve de menos de 1 año con un 32% respecto al total de la muestra y los otros subgrupos oscilan entre el 9,7 y el 13%. Sin embargo, el grupo con edad dental retrasada es más homogéneo que los de la edad franco-canadiense, ya que nos encontramos con un 19,46% de retraso menos de un año y un 13% de 1 a 2 años, por lo que ha aumentado la frecuencia de este subgrupo. Al igual que antes no hay ningún paciente con más de 2 años de retraso y solo un paciente no presentó ni adelanto ni retraso siendo su frecuencia de 3,22%. Es interesante señalar que los pacientes que no presentaron diferencias entre la edad cronológica y la edad dental de cada una de las edades dentales son diferentes, en el primer caso era el paciente 13 y en este es el paciente 17.

	Adelanto	Retraso
Total	20 (64,5%)	10 (32,3%)
+	10 (32%)	6 (19,46%)
++	3 (9,7%)	4 (13%)
+++	4 (13%)	0
++++	3 (9,7%)	0

Tabla 21: Frecuencia del número de niños/as de la muestra que presentan adelanto o retraso.

Comparación descriptiva entre las edades dentales en niños/as con OI:

La tabla 22 muestra las diferencias de edad cronológica y la edad dental de ambas muestras, la franco-canadiense y la madrileña. Los datos se presentan primero los adelantados en orden descendente y luego las edades dentales retrasadas en orden ascendente.

EC-ED (franco-canadiense)	EC-ED (madrileña)
-4,2	-4,10
-3,11	-4,7
-3,10	-3,11
-3,2	-2,8
-3	-2,7
-2,10	-2,5
-2,10	-2,1
-2,6	-2
-1,11	-1,8
-1,11	-1,4
-1,3	-1
-1,3	-1
-0,11	-0,8
-0,11	-0,6
-0,10	-0,6
-0,8	-0,5
-0,8	-0,4
-0,5	-0,3
-0,5	-0,2
-0,3	-0,1
-0,2	0
-0,2	0,5
0	0,5
0,1	0,5
0,1	0,6
0,2	0,9
0,3	0,9
0,5	1,1
0,5	1,4
0,8	1,6
1,9	1,11

Tabla 22: Diferencia de la edad cronológica y edad dental en orden ascendente.

En la tabla 22 se puede observar que el rango de la muestra franco-canadiense es de 4 años y 2 meses de adelanto hasta 1 año y 9 meses de retraso, mientras que en la muestra madrileña presenta un rango de 4 años y 10 meses de adelanto hasta el año y 11 meses de retraso. Se puede ver también que hay bastante más valores por encima del 0 que por debajo corroborando así, que la frecuencia de pacientes adelantados es mayor en ambos casos respecto a los de edad dental retrasada. Además, se puede ver que la mayor parte de los pacientes se encuentran en un rango de más-menos 1, es decir, que la mayoría de ellos poseen menos de un año de adelanto o retraso. Respecto a ello, la edad dental de la muestra franco-canadiense el número de pacientes que se encuentra en este rango es de 18 lo que supone un 58%, mientras que en la edad dental madrileña es de 17 pacientes o un 55% de los casos.

Otro dato que podemos ver en esta tabla es que los valores extremos son más numerosos en el caso de la edad dental de la muestra madrileña que en la franco-canadiense. En la muestra madrileña tenemos 2 casos por debajo de 4 años de adelanto, y en la edad dental de la franco-canadiense solo 1 paciente mostró más de 4 años. Sin embargo, esta diferencia es más marcada en los niños con retraso de la edad dental, donde la muestra franco-canadiense solo presentó un paciente con más de 1 año de retraso, mientras que la muestra madrileña presenta cuatro medidas superiores al año.

Comparación estadística entre la edad cronológica y las edades dentales en niños/as con OI:

La comparación estadística se ha realizado estudiando primero si las distribuciones incluidas en el análisis se ajustan o no a una distribución normal. La tabla 23 presenta los resultados de la prueba de Shapiro-Wilk para valorar esta bondad de ajuste. La primera fila muestra el valor del estadístico para cada una de las variables incluidas en las comparaciones y la segunda fila el p-valor asociado al estadístico.

Prueba de Shapiro-Wilk	Estadístico	Diferencia entre EC y ED franco-canadiense (ECED)	Diferencia entre EC y ED madrileña (ECEP)
	p-valor	0,765	0,944
		0,000	0,104

Tabla 23: Resultados de la prueba de normalidad Shapiro-Wilk para las variables estudiadas.

Los p-valores menores de 0,05 nos indican que las distribuciones no se asemejan a una distribución normal. Estos resultados muestran que la variable de la diferencia entre la edad cronológica y la edad dental franco-canadiense (ECED) no se ajusta a una distribución normal, mientras que la diferencia de la edad cronológica y la edad dental madrileña (ECEP) sí se puede asumir y trabajar con ellas como normales. Sin embargo, se decide trabajar con test no paramétricos, ya que, la variable ECED se alejan mucho de $p=0,05$.

La tabla 24 muestra los resultados del estadístico del test de Wilcoxon en la comparación entre las diferencias de edades (ECED) y (ECEP), así como el p-valor asociado. En la primera columna se presenta el valor de la mediana y el rango intercuartil (RI), medidas de centralización y dispersión, respectivamente que se utilizan en los test no paramétricos.

	Mediana (RI)	Prueba de Wilcoxon	
		Z (estadístico)	p-valor
ECED	-0,7 (2,43)	-0,701	0,483
ECEP	-0,5 (2,42)		

Tabla 24: Resultados de la prueba Wilcoxon en la comparación entre ECED y ECEP.

Los resultados de la tabla 24 nos muestra que no hay diferencias estadísticamente significativas entre ECED y ECEP ya que, el p-valor obtenido es 0,483.

Estudio descriptivo de la edad cronológica y las edades dentales de acuerdo al sexo

El gráfico 1 representa la distribución de acuerdo al sexo de los pacientes que han participado en el estudio:

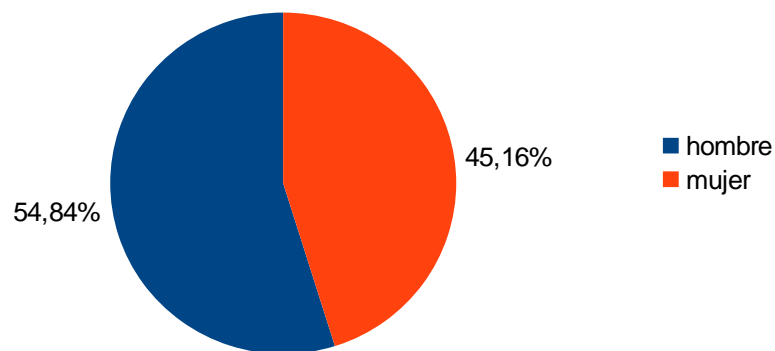


Gráfico 1: Frecuencia de niños y niñas de la muestra de estudio.

La frecuencia de los niños fue ligeramente superior a la de niñas, ya que tenemos un 54.84% de la muestra representada por niños, mientras que las niñas representan un 45,16%. Podemos decir que esta diferencia no es considerable, ya que está dentro de unos márgenes aceptables. Esto permite poder tener en consideración que es una muestra homogénea y comparar los resultados obtenidos para ambos grupos.

A continuación, se muestran los resultados obtenidos de las diferencias de la edad cronológica y edad dental de acuerdo al sexo y comparando ambos grupos.

Diferencias entre la edad cronológica y edad dental (población franco-canadiense): muestra de niños OI

La tabla 25 muestra los resultados obtenidos en los niños de la edad cronológica y la edad dental de la población franco-canadiense, así como, la diferencia entre ambas y el grado de esta diferencia siguiendo los mismos códigos anteriormente descritos.

- ✚ (+) De 1 mes a 1 año de retraso o adelanto (0,1-1 en valor absoluto)
- ✚ (++) De 1 año y 1 mes hasta 2 años de retraso o adelanto (1,1-2 en valor absoluto)
- ✚ (+++) De 2 años y 1 mes hasta 3 años de retraso o adelanto (2,1-3 en valor absoluto)
- ✚ (++++) Igual o más de 3 años y 1 mes (más de 3,1 en valor absoluto).

Paciente	Edad cronológica	Edad dentaria Demirjian	Diferencias	Adelanto	Retraso
1	8,2	7,6	0,8		+
2	11,2	14,4	-3,2	++++	
4	11,11	14,9	-2,10	+++	
5	7,3	7,5	-0,2	+	
6	6,2	7,5	-1,3	++	
7	14,8	15,4	-0,8	+	
8	16,5	16	0,5		+
9	7,7	7,4	0,3		+
15	7,2	9,1	-1,11	++	
16	13	16	-3	+++	
17	7,2	7,5	-0,3	+	
20	11,5	14,3	-2,10	+++	
21	11,2	15,4	-4,2	++++	
22	9,5	13,3	-3,10	++++	
25	7,9	7,7	0,2		+
27	9,11	8,2	1,9		++
31	7,4	7,9	-0,5	+	

Tabla 25: Comparación de la edad cronológica y dental (muestra franco-canadiense) en la muestra de niños con OI.

La muestra compuesta de niños posee un rango de edad cronológica de 6 años y 2 meses hasta 16 años y 5 meses. El rango de la edad dental es un poco menor, siendo este de 7 años y 4 meses hasta los 16 años. Se puede observar que se repite el patrón de que haya más niños adelantados que retrasados en su edad dental. La tabla 26 representa las frecuencias de las diferencias entre edad cronológica y dental. Se puede observar que los niños con edad adelantada comprenden un 70,6% de la muestra frente al 29,4% de los niños con edad

dental retrasada. Las frecuencias del grado de estas diferencias cambian considerablemente respecto a la población general, ya que en los niños se observa unas frecuencias similares en los rangos de edad, es decir, tenemos un número similar de niños con adelanto menor de un año (23,5%), de uno a dos años (11,8%), de dos a tres años (17,6%) y más de tres años (17,6%), mientras que en la población general la mayor frecuencia se concentraba principalmente en niños/as cuyo adelanto era menor de un año.

Los niños con retraso en la edad dental sí continúan con el patrón observado de la muestra general, ya que hay una concentración de pacientes donde el rango de las diferencias entre la edad cronológica y dental es menor del año, representando un 23,5% de la muestra frente al 5,9% de la muestra que poseen una diferencia entre uno y dos años.

	Adelanto	Retraso
Total	12 (70,6%)	5 (29,4%)
+	4 (23,5%)	4 (23,5%)
++	2 (11,8%)	1 (5,9%)
+++	3 (17,6%)	0
++++	3 (17,6%)	0

Tabla 26: Frecuencia del número de niños de la muestra que presentan adelanto o retraso.

Diferencias entre la edad cronológica y edad dental (población madrileña): muestra de niños OI:

La tabla 27 muestra los resultados obtenidos en los niños de la edad cronológica y la edad dental de la población madrileña, así como, la diferencia entre ambas y el grado de esta diferencia siguiendo los mismos códigos anteriormente descritos.

Paciente	Edad Dentaria				
	Edad cronológica	población madrileña	Diferencias	Adelanto	Retraso
1	8,2	6,8	1,6		++
2	11,2	13,3	-2,1	+++	
4	11,11	14,4	-2,5	+++	
5	7,3	6,6	0,9		+
6	6,2	6,5	-0,3	+	
7	14,8	15,8	-1	+	
8	16,5	16	0,5		+
9	7,7	6,3	1,4		++
15	7,2	8,6	-1,4	++	
16	13	15	-2	++	
17	7,2	7,2	0	0	0
20	11,5	13,1	-1,8	++	
21	11,2	16	-4,10	++++	
22	9,5	12,1	-2,8	+++	
25	7,9	7	0,9		+
27	9,11	8	1,11		++
31	7,4	7,6	-0,2	+	

Tabla 27: Comparación de la edad cronológica y dental (muestra madrileña) en la muestra de niños con OI.

En la tabla 27 se puede ver que el rango de las edades dentales de la población madrileña es de 6 años y 5 meses el más pequeño hasta 16 años el mayor. En este caso es más similar a la edad cronológica (6 años y 2 meses hasta 16 años y 5 meses) a diferencia de la edad dental de la muestra franco-canadiense. Se sigue repitiendo el patrón de una mayor frecuencia de niños adelantados respecto a los de edad dental retrasada, sin embargo, en este grupo ha aumentado ligeramente el grupo de edad retrasada respecto a la muestra franco-

canadiense, ya que anteriormente era de un 29,4% (tabla 26) a un 35,3% (tabla 28).

La tabla de frecuencias (tabla 28) se puede ver mejor el patrón de niños adelantados que es de un 58,8% frente al 35,3% de los niños con edad dental retrasado. Sin embargo, en este caso se puede observar la homogeneidad entre los diferentes rangos de diferencias de edades, ya que en todos los grupos hay un 17,6%, excepto en el grupo de más de tres años con adelanto de la edad dental que representa un 5,9%. Al comparar estos resultados con la población general se puede ver que se ha perdido el patrón de mayor concentración de pacientes en los rangos de más-menos un año de adelanto o retraso.

En este grupo se encuentra el paciente cuya edad cronológica es la misma que la edad dental.

	Adelanto	Retraso
Total	10 (58,8%)	6 (35,3%)
+	3 (17,6%)	3 (17,6%)
++	3 (17,6%)	3 (17,6%)
+++	3 (17,6%)	0
++++	1 (5,9%)	0

Tabla 28: Frecuencia del número de niños de la muestra que presentan adelanto o retraso.

Comparación descriptiva entre las edades dentales en niños con OI:

La tabla 29 muestra las diferencias entre la edad cronológica y la edad dental de la muestra franco-canadiense (ECED) y de la muestra madrileña (ECEF) en los niños con OI. Los datos se presentan primero los adelantados en orden descendente y luego las edades dentales retrasadas en orden ascendente.

ECED	ECEF
-4,2	-4,10
-3,10	-2,8
-3,2	-2,5
-3	-2,1
-2,10	-2
-2,10	-1,8
-1,11	-1,4
-1,3	-1
-0,8	-0,3
-0,5	-0,2
-0,3	0
-0,2	0,5
0,2	0,9
0,3	0,9
0,5	1,4
0,8	1,6
1,9	1,11

Tabla 29: Diferencia de la edad cronológica y edad dental en orden descendente (edades dentales adelantadas) y ascendente (edades dentales retrasadas)

En la tabla se puede apreciar la mayor frecuencia en ambas variables de los niños que presentan una diferencia de edad dental de más-menos un año respecto a la edad cronológica. Además, se puede ver que, edades mayores de cuatro años de diferencia tenemos un caso en cada variable, sin embargo, en ECED hay más casos por encima de tres años que en ECEF. Esto se invierte al observar los valores de las edades retrasadas donde la variable ECEF toma valores mayores que ECED, ya que, en esta última solo hay un caso cuya diferencia es mayor a 1 año, mientras que en la ECEF hay tres casos por encima de este valor.

Comparación estadística de la edad dental de una muestra franco-canadiense y la edad dental de una muestra madrileña: muestra de niños con OI.

La tabla 30 presenta los valores de la prueba de Shapiro-Wilk para valorar la bondad de ajuste de las distribuciones que queremos comparar.

Prueba de Shapiro-Wilk	Estadístico p-valor	Diferencia entre EC y ED franco-canadiense (ECED)	Diferencia entre EC y ED madrileña (ECEP)
		0,971	0,951
		0,841	0,467

Tabla 30: Resultados de la prueba de normalidad Shapiro-Wilk para las variables estudiadas

Los p-valores asociados al estadístico muestran que ambas distribuciones se comportan como distribuciones normales.

La tabla 31 muestra los valores de la prueba de Levene utilizada para valorar la homocedasticidad u homogeneidad de varianzas, ya que este y la normalidad son requisitos para la realización de test paramétricos.

Prueba de Levene	
F	p-valor
0,06	0,808

Tabla 31: Resultados de la prueba de Levene en la comparación entre ECED y ECEP.

En este caso el p-valor asociado al estadístico de Levene es $p=0,808$, por lo que al ser mayor que 0,05 podemos asumir homocedasticidad.

Teniendo en cuenta que las muestras se comportan como normales y hay homogeneidad de varianzas se calculó la media de la diferencia de edad para el total de niños, tanto para la muestra franco-canadiense como para la muestra madrileña, para determinar la existencia de diferencias significativas respecto a las diferencias encontradas. (Tabla 32).

	Media (DE)	Prueba de t de Student	
		t (estadístico)	p-valor
ECED	-1,1 (1,7)	-0,658	0,515
ECEP	-0,7 (1,7)		

Tabla 32: Resultados de la prueba de t de Student en la comparación entre ECED y ECEP.

El análisis estadístico (prueba T de Student para muestras pareadas), pone de manifiesto que no existen diferencias significativas al 95% ($p > 0,05$), al comparar los niños de la muestra franco-canadiense frente a los niños de la muestra madrileña.

Diferencias entre la edad cronológica y edad dental (población franco-canadiense): muestra de niñas OI

La tabla 33 muestra los resultados de la diferencia de la edad cronológica y la edad dental de la población franco-canadiense obtenidos en las niñas, así como, el grado de esta diferencia siguiendo los mismos códigos anteriormente descritos.

Paciente	Edad cronológica	Edad dentaria Demirjian	Diferencias	Adelanto	Retraso
3	6,8	7,7	-0,11	+	
10	8	8,2	-0,2	+	
11	9,4	10,7	-1,3	++	
12	7,3	7,2	0,1		+
13	7,6	7,6	0	0	0
14	12,7	12,6	0,1		+
18	11,2	12,1	-0,11	+	
19	16,5	16	0,5		+
23	13,5	15,4	-1,11	++	
24	11,5	15,4	-3,11	++++	
26	3	3,5	-0,5	+	
28	12,1	14,7	-2,6	+++	
29	8,9	9,7	-0,10	+	
30	9,1	9,9	-0,8	+	

Tabla 33: Comparación de la edad cronológica y dental (muestra franco-canadiense) en la muestra de niñas con OI.

El grupo de niñas de la muestra está formado por 14 pacientes que supone el 45,16% del total del número de pacientes. El rango de edad cronológica (tabla 33) abarca desde los tres años la más pequeña hasta los 16 años y 5 meses. En este caso el rango es mayor respecto a los niños debido a la paciente 26 que es considerablemente más pequeña que el resto de la muestra, sin embargo, la siguiente tiene 6 años y 8 meses, rango mucho más parecido a la muestra de los niños. Las edades dentales de la muestra franco-canadiense oscilan desde los 3 años y 5 meses hasta los 16 años, sin embargo, al igual que antes, la segunda más pequeña posee una edad dental de 7 años y 7 meses, disminuyendo muy considerablemente el rango abarcado.

Al fijarnos en las diferencias entre la edad cronológica y dental (tabla 33 y 34) vemos que se mantiene una proporción superior de niñas con edad dental

adelantada respecto a las de edades dentales retrasadas, siendo sus frecuencias de 71,4% y 21,4% respectivamente (tabla 33). En este grupo se encuentra, además, la paciente con edad cronológica igual a la edad dental (tabla 33).

Si se observan las frecuencias teniendo en cuenta los rangos de severidad se puede comprobar que, en este caso sí se mantiene el patrón observado general donde se encontraban la mayor parte de los casos con una diferencia de más-menos un año de retraso o adelanto. En el caso de las edades retrasadas todos los pacientes se encuentran en un rango inferior o igual a un año, mientras que el grupo de edades adelantadas el 43% se encuentran dentro de este mismo rango. Las frecuencias según se aumenta la diferencia entre edad cronológica y edad dental disminuyen hasta un 14,3% para el grupo de 1 a 2 años de adelanto, y siguen disminuyendo hasta un 7,2% para los grupos de 2 a 3 años y más de 3 años.

	Adelanto	Retraso
Total	10 (71,4%)	3 (21,4%)
+	6 (43%)	3 (21,4%)
++	2 (14,3%)	0
+++	1 (7,2%)	0
++++	1 (7,2%)	0

Tabla 34: Frecuencia del número de niñas de la muestra que presentan adelanto o retraso.

Diferencias entre la edad cronológica y edad dental (muestra madrileña): muestra de niñas OI

La tabla 35 muestra los resultados obtenidos en las niñas de la edad cronológica y la edad dental de la población madrileña, así como, la diferencia entre ambas y el grado de esta diferencia siguiendo los mismos códigos anteriormente descritos.

Paciente	Edad cronológica	Edad Dentaria población madrileña	Diferencias	Adelanto	Retraso
3	6,8	7,2	-0,4	+	
10	8	8,1	-0,1	+	
11	9,4	10,4	-1	+	
12	7,3	6,2	1,1		++
13	7,6	7,1	0,5		+
14	12,7	12,1	0,6		+
18	11,2	11,7	-0,5	+	
19	16,5	16	0,5		+
23	13,5	16	-2,7	+++	
24	11,5	16	-4,7	++++	
26	3	3,6	-0,6	+	
28	12,1	16	-3,11	++++	
29	8,9	9,5	-0,8	+	
30	9,1	9,7	-0,6	+	

Tabla 35: Comparación de la edad cronológica y dental (muestra madrileña) en la muestra de niñas con OI.

La tabla 35 muestra que la edad dental de la población madrileña va desde los 3 años y 6 meses hasta los 16 años, rango que al igual que en el apartado anterior, si tomamos la segunda más pequeña disminuye de 7 años y 2 meses hasta los 16 años. Este rango es muy similar tanto a la edad cronológica como a la edad dental de la muestra franco-canadiense.

Respecto a las diferencias entre la edad cronológica y la edad dental (tabla 35, tabla 36) se observa que se mantiene el patrón descrito para la muestra general, ya que se mantiene un aumento de la frecuencia de niñas con edad dental adelantada (71,4%) respecto a las niñas con edad dental retrasada (28,6%). También se mantiene una mayor concentración de pacientes con esa diferencia entre edades menor o igual al año, siendo de un 50% en el caso de edad

adelantada y de un 21,4% en el de edad retrasada. Sin embargo, se pierde un poco la homogeneidad en los demás rangos en el caso de edad adelantada, ya que no hay ninguna paciente con el rango de 1 a 2 años de adelanto y hay un 7,2% de 2 a 3 años de diferencia y un 14,3% con más de tres años. Sin embargo, hay que tener en cuenta que se deben a la presencia de 1 y 2 pacientes respectivamente, por lo que hay que valorar que se deba al tamaño de la muestra.

En la muestra de niñas con retraso de la edad dental sí se mantiene que haya más pacientes con una diferencia de edad menor que 1 (21,4%) respecto a las de 1 a 2 años con un 7,2%.

	Adelanto	Retraso
Total	10 (71,4%)	4 (28,6%)
+	7 (50%)	3 (21,4%)
++	0	1 (7,2%)
+++	1 (7,2%)	0
++++	2 (14,3%)	0

Tabla 36: Frecuencia del número de niñas de la muestra que presentan adelanto o retraso

Comparación entre edad dental de la muestra franco-canadiense y edad dental de la muestra madrileña: muestra de Niñas con OI.

La tabla 37 muestra las diferencias entre la edad cronológica y la edad dental de la muestra franco-canadiense (ECED) y de la muestra madrileña (ECEF) en las niñas con OI. Los datos se presentan primero los adelantados en orden descendente y luego las edades dentales retrasadas en orden ascendente.

ECED	ECEF
-3,11	-4,7
-2,6	-3,11
-1,11	-2,7
-1,3	-1
-0,8	-0,8
-0,5	-0,6
-0,2	-0,6
-0,11	-0,5
-0,11	-0,4
-0,10	-0,1
0	0,5
0,1	0,5
0,1	0,6
0,5	1,1

Tabla 37: Diferencia de la edad cronológica y edad dental en orden descendente (edades dentales adelantadas) y ascendente (edades dentales retrasadas) en niñas con OI.

En el grupo de las niñas (tabla 37) se observa que hay valores más extremos en la edad dental de la muestra madrileña respecto a la franco-canadiense, ya que nos encontramos que el rango de la primera va desde los 4 años y 7 meses de adelanto hasta el año y un mes de retraso en comparación a los 3 años y 11 meses de adelanto y los 5 meses de retraso en el caso de la muestra franco-canadiense. También se puede ver que el mayor número de casos en ambos grupos se encuentra en menos de un año de adelanto de la edad dental, seguido de menos de un año de retraso y los demás intervalos son bastante homogéneos.

Comparación estadística entre edad dental de la muestra franco-canadiense y edad dental de la muestra madrileña: muestra de Niñas con OI.

La tabla (38) muestra los valores de la prueba de Shaphiro-Wilk para comprobar el ajuste de la distribución a una distribución normal.

		Diferencia entre EC y ED franco-canadiense (ECED)	Diferencia entre EC y ED madrileña (ECEF)
Prueba de Shapiro-Wilk	Estadístico p-valor	0,823	0,871
		0,010	0,043

Tabla 38: Resultados de la prueba de normalidad Shapiro-Wilk para las variables estudiadas

Los resultados de la prueba de Shapiro-Wilk (tabla 38) muestran unos p-valores asociados al estadístico menores de 0,05. En el caso de ECEF el p-valor es 0,043, muy cercano al valor tomado como significativo, sin embargo, el p-valor de ECED es 0,01 que ya está más alejado. Observando estos valores, se asumió que no se comportaban como distribuciones normales y, por tanto, se realizó el test no paramétrico de Wilcoxon.

Se calculó la mediana de la diferencia de edad para el total de niñas, tanto para la muestra franco-canadiense como para la muestra madrileña, para determinar la existencia de diferencias significativas respecto a las diferencias encontradas (Tabla 39).

	Mediana (RI)	Prueba de Wilcoxon	
		Z (estadístico)	p-valor
ECED	-0,66 (1,2)	-0,92	0,927
ECEF	-0,84 (1,9)		

Tabla 39: Resultados de la prueba de Wilcoxon en la comparación entre ECED y ECEF.

El análisis estadístico (prueba de Wilcoxon), pone de manifiesto que no existen diferencias significativas al 95% ($p > 0,05$), al comparar las niñas de la muestra franco-canadiense frente a las niñas de la muestra muestra madrileña.

Comparación descriptiva de las diferencias entre edad cronológica y la edad dental de la muestra franco-canadiense: muestra de niños y niñas con OI.

A continuación, se procedió a realizar una comparación entre niñas y niños dentro de la muestra estudio según la pertenencia a la variante Demirjian (tabla 40).

EC-ED Niños	EC-ED Niñas
-4,2	
-3,10	
-3,2	-3,11
-3	-2,6
-2,10	-1,11
-2,10	-1,3
-1,11	-0,11
-1,3	-0,10
-0,8	-0,10
-0,5	-0,8
-0,3	-0,5
-0,2	-0,2
0,2	0
0,3	0,1
0,5	0,1
0,8	0,5
1,9	

Tabla 40: Diferencia de la edad cronológica y edad dental (franco-canadiense) en orden descendente (edades dentales adelantadas) y ascendente (edades dentales retrasadas) en niños/as con OI.

En la tabla 40 se observa que el rango de las diferencias entre la cronológica y la edad dental franco-canadiense es mayor en los niños que en las niñas. Este rango en los varones va desde los 4 años y dos meses de adelanto hasta el año y los 9 meses de retraso de edad dental, mientras que en las niñas el rango es de 3 años y 11 meses de adelanto hasta los 5 meses de retraso de edad dental. También se puede ver que es mayor la frecuencia de niñas con adelanto menor de un año, ya que esta frecuencia es del 50% incluyendo el caso que no hay diferencia entre las edades, respecto al número de niños en este intervalo cuya frecuencia disminuye hasta el 23,5%.

Comparación estadística de las diferencias entre edad cronológica y la edad dental de la muestra franco-canadiense: muestra de niños y niñas con OI.

La tabla 41 muestra los resultados del estadístico y su p-valor asociado de la prueba de U de Mann-Whitney para la comparación de las dos distribuciones, para lo cual se ha tomado el valor de la mediana y el rango intercuartil.

	Mediana (RI)	Prueba de U-Mann Whitney	
		Z (estadístico)	p-valor
ECED-H	-0,8 (2,8)	-0,675	0,499
ECED-M	-0,66 (1,2)		

Tabla 41: Resultados de la prueba U-Mann-Whitney en la comparación entre ECED en niños y niñas

Los resultados de la prueba de U de Mann-Whitney (tabla 41) muestran un p-valor de 0,499, muy superior a 0,05, por lo que no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambas variables.

Comparación descriptiva de las diferencias entre edad cronológica y la edad dental de la muestra madrileña: muestra de niños y niñas con OI.

La tabla 42 muestra las diferencias entre la edad cronológica y la edad dental de la muestra madrileña (ECEF) en los niños y las niñas con OI. Los datos se presentan primero los adelantados en orden descendente y luego las edades dentales retrasadas en orden ascendente.

EC-EF Niños	EC-EF Niñas
-4,10	-4,7
-2,8	-3,11
-2,5	-2,7
-2,1	-1
-2	-0,8
-1,8	-0,6
-1,4	-0,6
-1	-0,5
-0,3	-0,4
-0,2	-0,1
0	0,5
0,5	0,5
0,9	0,6
0,9	1,1
1,4	
1,6	
1,11	

Tabla 42: Diferencia de la edad cronológica y edad dental (madrileña) en orden descendente (edades dentales adelantadas) y ascendente (edades dentales retrasadas) en niños/as con OI.

En el caso de la diferencia entre la edad cronológica y la edad dental de la muestra madrileña se conserva una mayor frecuencia en las niñas con edad dental adelantada del 50% respecto a los niños que se mantiene en un 23,5%. Sin embargo, en este caso los rangos entre las edades son más similares ya que en niños va desde los 4 años y 10 meses de adelanto hasta el año y los 11 meses de retraso de edad dental, mientras que en las niñas es de 4 años y 7 meses hasta el año y el mes de retraso.

Comparación estadística de las diferencias entre edad cronológica y la edad dental de la muestra madrileña: muestra de niños y niñas con OI.

La tabla 43 muestra los resultados del estadístico y su p-valor asociado de la prueba de U de Mann-Whitney para la comparación de las dos distribuciones, para lo cual se ha tomado el valor de la mediana y el rango intercuartil.

	Mediana (RI)	Prueba de U-Mann Whitney	
		Z (estadístico)	p-valor
ECEF-H	-0,3 (2,9)	-0,92	0,927
ECEF-M	-0,84 (1,9)		

Tabla 43: Resultados de la prueba Mann-Whitney en la comparación entre ECEF en niños y niñas.

Los resultados de la prueba de U Mann-Whitney (tabla 43) muestran un p-valor de 0,927, muy superior a 0,05, por lo que no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambas variables.

Estudio descriptivo de la edad cronológica y la edad dental de una muestra madrileña en niños con OI de acuerdo a sus características esqueléticas (Tipo de OI)

El gráfico 2 muestra la frecuencia de los tipos de osteogénesis imperfecta (OI) entre los pacientes del estudio.

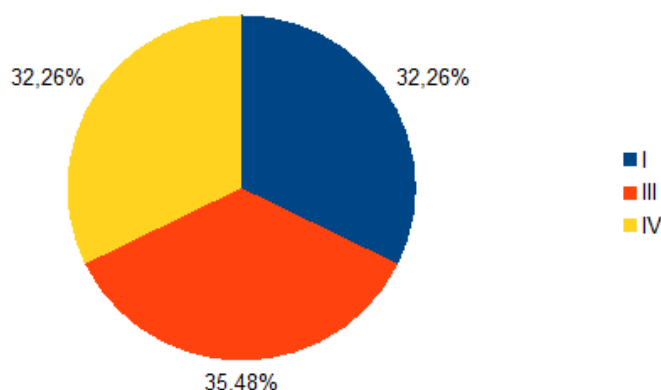


Gráfico 2: Frecuencia de los tipos de OI que presenta la muestra de estudio.

Las frecuencias entre la OI de tipo I, de tipo III y de tipo IV son muy similares, por lo que aproximadamente un tercio de la muestra conforma cada uno de los grupos. Esto nos permite tomar la muestra como homogéneas y poder comparar los grupos entre sí con más fiabilidad.

La tabla 44 muestra los datos de las edades cronológicas y dental (muestra madrileña) de los pacientes incluidos en el estudio y divididos por su tipo de OI, así como la diferencia entre ambas y en las dos columnas de la derecha si la edad dental se encuentra adelantada o atrasada respecto a la cronológica. El código utilizado es el siguiente:

- ✚ (+) De 1 mes a 1 año de retraso o adelanto (0,1-1 en valor absoluto)
- ✚ (++) De 1 año y 1 mes hasta 2 años de retraso o adelanto (1,1-2 en valor absoluto)
- ✚ (+++) De 2 años y 1 mes hasta 3 años de retraso o adelanto (2,1-3 en valor absoluto)
- ✚ (+++++) Igual o más de 3 años y 1 mes (más de 3,1 en valor absoluto).

Paciente	Tipo OI	Edad cronológica	Edad Dentaria población madrileña	Diferencias	Adelanto	Retraso
4	I	11,11	14,4	-2,5	+++	
5	I	7,3	6,6	0,9		+
8	I	16,5	16	0,5		+
11	I	9,4	10,4	-1	+	
12	I	7,3	6,2	1,1		++
13	I	7,6	7,1	0,5		+
14	I	12,7	12,1	0,6		+
20	I	11,5	13,1	-1,8	++	
26	I	3	3,6	-0,6	+	
28	I	12,1	16	-3,11	+++++	
2	III	11,2	13,3	-2,1	+++	
6	III	6,2	6,5	-0,3	+	
10	III	8	8,1	-0,1	+	
17	III	7,2	7,2	0	0	0
18	III	11,2	11,7	-0,5	+	
22	III	9,5	12,1	-2,8	+++	
23	III	13,5	16	-2,7	+++	
24	III	11,5	16	-4,7	+++++	
25	III	7,9	7	0,9		+
27	III	9,11	8	1,11		++
1	III	8,2	6,8	1,6		++
3	IV	6,8	7,2	-0,4	+	
7	IV	14,8	15,8	-1	+	
9	IV	7,7	6,3	1,4		++
15	IV	7,2	8,6	-1,4	++	
16	IV	13	15	-2	++	
19	IV	16,5	16	0,5		+
21	IV	11,2	16	-4,10	+++++	
29	IV	8,9	9,5	-0,8	+	
30	IV	9,1	9,7	-0,6	+	
31	IV	7,4	7,6	-0,2	+	

Tabla 44: Comparación de la edad cronológica y dental (muestra madrileña) ordenados según el tipo de OI

En la tabla 44 nos encontramos los valores obtenidos de los 10 pacientes que presentaron una OI de tipo I y que corresponden al 32,26% del total. Los siguientes 11 pacientes presentaban una OI de tipo III y formaban el 35,48% y los últimos 10 tienen OI de tipo IV que vuelve a ser el 32,26% de la muestra.

Estudio de la edad cronológica y la edad dental de una muestra madrileña en niños/as con tipo I de OI.

La tabla 45 muestra los datos de las edades cronológicas y dental (muestra madrileña) de los pacientes con OI tipo I incluidos en el estudio, así como la diferencia entre ambas y en las dos columnas de la derecha si la edad dental se encuentra adelantada o retrasada respecto a la cronológica. Los pacientes se presentan según la diferencia entre las edades va aumentando. El código utilizado es el mismo para valorar estas diferencias.

Paciente	Sexo	Edad cronológica	Edad Dentaria población madrileña	Diferencias	Adelanto	Retraso
28	M	12,1	16	-3,11	++++	
4	H	11,11	14,4	-2,5	+++	
20	H	11,5	13,1	-1,8	++	
11	M	9,4	10,4	-1	+	
26	M	3	3,6	-0,6	+	
8	H	16,5	16	0,5		+
13	M	7,6	7,1	0,5		+
14	M	12,7	12,1	0,6		+
5	H	7,3	6,6	0,9		+
12	M	7,3	6,2	1,1		++

Tabla 45: Comparación de la edad cronológica y dental (muestra madrileña) en la muestra de pacientes con tipo I de OI.

En la tabla 45 se puede comprobar que el grupo está formado por diez pacientes, entre ellos 6 niñas y 4 niños, siendo ligeramente superior los pacientes de sexo femenino que masculino. Las edades cronológicas en este grupo van desde los 3 años hasta los 16 años y 5 meses siendo los intervalos de edad más grande encontrados en la muestra, por lo que abarca todo el rango de edades de la muestra de estudio. Respecto a la edad dental de la población madrileña, el rango abarca desde los 3 años y 6 meses hasta los 16 años.

Las frecuencias del número de niños/as (tabla 46) que poseen una edad dental adelantada respecto a los que poseen una edad dental retrasada, en este caso es del 50%, es decir hay el mismo número de pacientes con edad adelantada

que retrasada. Es interesante que en este grupo no se mantenga la proporción que se ha visto hasta ahora de una frecuencia mayor en los adelantados. Respecto a las proporciones según el grado de la diferencia de edades, sí se mantiene un porcentaje mayor en el rango de más-menos 1 año de retraso o adelanto y disminuyen según esta diferencia aumenta. En el grupo con edades dentales retrasadas baja de un 40% de los pacientes con menos de 1 año a un 10% en los que poseen una diferencia entre 1 a 2 años. En el caso del grupo con edades adelantadas baja a un 20% de menos de un año a un 10% en los demás rangos, manteniéndose constante, muy probablemente debido al tamaño de la muestra, ya que sólo había un paciente en cada rango.

	Adelanto	Retraso
Total	5 (50%)	5 (50%)
+	2 (20%%)	4 (40%)
++	1 (10%)	1 (10%)
+++	1 (10%)	0
++++	1 (10%)	0

Tabla 46: Frecuencia del número de pacientes con tipo I de OI que presentan adelanto o retraso.

Estudio de la edad cronológica y la edad dental de una muestra madrileña en niños/as con tipo III de OI.

La tabla 47 muestra los datos de las edades cronológicas y dental (muestra madrileña) de los pacientes con OI tipo III incluidos en el estudio, así como la diferencia entre ambas y en las dos columnas de la derecha si la edad dental se encuentra adelantada o atrasada respecto a la cronológica. Los pacientes se presentan según la diferencia entre las edades va aumentando. El código utilizado para valorar estas diferencias es el mismo.

Paciente	Sexo	Edad cronológica	Edad Dentaria			
			población madrileña	Diferencias	Adelanto	Retraso
24	M	11,5	16	-4,7	++++	
22	H	9,5	12,1	-2,8	+++	
23	M	13,5	16	-2,7	+++	
2	H	11,2	13,3	-2,1	+++	
18	M	11,2	11,7	-0,5	+	
6	H	6,2	6,5	-0,3	+	
10	M	8	8,1	-0,1	+	
17	H	7,2	7,2	0	0	0
25	H	7,9	7	0,9		+
1	H	8,2	6,8	1,6		++
27	H	9,11	8	1,11		++

Tabla 47: Comparación de la edad cronológica y dental (muestra madrileña) en la muestra de pacientes con tipo III de OI.

La muestra que presenta OI de tipo III (tabla 47) está formada por 11 pacientes de los cuales, hay 4 niñas y 7 niños que corresponden al 36,3% y 63,6% respectivamente, por lo que en este grupo nos encontramos con una diferencia considerable en la proporción de sexo.

Los rangos de edades cronológicas van desde los 6 años y 2 meses hasta los 13 años y 5 meses, siendo las diferencias de edades menores que en el grupo anterior. Las edades dentales van desde 6 años y 5 meses hasta los 16 años, por lo que es considerablemente más amplio que la edad cronológica.

Respecto a la diferencia entre la edad cronológica y la edad dental (tabla 48), se observa un mayor número de individuos con edad dental adelantada 63,6%

respecto a los de edades retrasadas que baja a un 27,3% como el patrón general descrito anteriormente. Sin embargo, en los rangos de esas diferencias no hemos encontrado la mayor concentración de individuos en el primer intervalo, ya que en el caso de los pacientes con edades adelantadas que tengan menos de un año de diferencia son un 27,3%, de uno a dos años no hay ningún niño, de dos a tres años se mantiene un 27,3% y más de tres años hay un individuo que corresponde al 9,1%. En el caso de los pacientes con edades dentales retrasadas nos encontramos con una mayor frecuencia en los niños con una diferencia entre uno y dos años (18,2%) que menos de un año (9,1%).

	Adelanto	Retraso
Total	7 (63,6%)	3 (27,3%)
+	3 (27,3%)	1 (9,1%)
++	0	2 (18,2%)
+++	3 (27,3%)	0
++++	1 (9,1%)	0

Tabla 48: Frecuencia del número de pacientes con tipo III de OI que presentan adelanto o retraso.

Estudio de la edad cronológica y la edad dental de una muestra madrileña en niños/as con tipo IV de OI.

La tabla 49 muestra los datos de las edades cronológicas y dental (muestra madrileña) de los pacientes con OI tipo IV incluidos en el estudio, así como la diferencia entre ambas y en las dos columnas de la derecha si la edad dental se encuentra adelantada o atrasada respecto a la cronológica. Los pacientes se presentan según la diferencia entre las edades va aumentando. El código utilizado es el mismo para valorar estas diferencias.

Paciente	Sexo	Edad cronológica	Edad Dentaria			
			población madrileña	Diferencias	Adelanto	Retraso
21	H	11,2	16	-4,10	++++	
16	H	13	15	-2	++	
15	H	7,2	8,6	-1,4	++	
7	H	14,8	15,8	-1	+	
29	M	8,9	9,5	-0,8	+	
30	M	9,1	9,7	-0,6	+	
3	M	6,8	7,2	-0,4	+	
31	H	7,4	7,6	-0,2	+	
19	M	16,5	16	0,5		+
9	H	7,7	6,3	1,4		++

Tabla 49: Comparación de la edad cronológica y dental (muestra madrileña) en la muestra de pacientes con tipo IV de OI.

La tabla 49 nos muestra que los diez pacientes que poseen una OI de tipo IV está formada por un 60% de niñas y un 40% de niños, pero es interesante fijarnos que las niñas que tienen las edades dentales adelantadas todas se encuentran con una diferencia menor que los varones del mismo grupo. Es decir, las niñas en este caso presentan una diferencia entre la edad cronológica y dental menor que los niños cuando están adelantados.

El rango de edades cronológicas que tenemos en este grupo abarca desde 6 años y 8 meses hasta los 16 años y 5 meses, siendo muy similar al grupo de OI de tipo III. El rango de edad dental de la población madrileña empieza un poco antes, en la edad de 6 años y 3 meses hasta los 16 años.

En la tabla 51 observamos que existe un adelanto de la edad del 80% distribuyéndose en un 50% el adelanto menor a 1 año, el 20% para un adelanto menor a 2 años, para un adelanto menor de 3 años no se encontraron pacientes y para un adelanto mayor de 3 años en un 10% frente a un retraso de la edad dental correspondiendo del 20%, distribuidos en un 10% para retraso menor de 1 año y para el retraso menor de 2 años igualmente el 10%.

	Adelanto	Retraso
Total	8 (80%)	2 (20%)
+	5 (50%)	1 (10%)
++	2 (20%)	1 (10%)
+++	0	0
++++	1 (10%)	0

Tabla 51: Frecuencia del número de pacientes con tipo IV de OI que presentan adelanto o retraso.

Comparación descriptiva de la edad cronológica y la edad dental muestra madrileña de acuerdo al tipo de O.I

La tabla 51 muestra las diferencias entre la edad cronológica y la edad dental muestra madrileña (ECEF) en pacientes del estudio de acuerdo al tipo de OI. Los datos se presentan primero los adelantados en orden descendente y luego las edades dentales retrasadas en orden ascendente.

Tipo I	Tipo III	Tipo IV
-3,11	-4,7	-4,10
-2,5	-2,8	-2
-1,8	-2,7	-1,4
-1	-2,1	-1
-0,6	-0,5	-0,8
0,5	-0,3	-0,6
0,5	-0,1	-0,4
0,6	0	-0,2
0,9	0,9	0,5
1,1	1,6	1,4
	1,11	

Tabla 51: Diferencia de la edad cronológica y edad dental (madrileña) en orden descendente (edades dentales adelantadas) y ascendente (edades dentales retrasadas) de acuerdo al tipo de OI.

En la tabla 51 se puede observar que el tipo IV es el que tiene mayor número de casos con menos de un año de adelanto (50% de los casos), mientras que el tipo I su mayor frecuencia es de menos de un año, pero de retraso de la edad dental con un 40% de los casos. El más homogéneo respecto a los intervalos de las diferencias de edad es el tipo III. Los tipos III y IV tienen un caso por encima de cuatro años de diferencia dental, sin embargo, los siguientes valores se encuentran por debajo de tres años de diferencias por lo que, habría que considerar los dos casos extremos como casos aislados, pero para corroborar este hecho habría que aumentar la muestra del estudio.

Comparación estadística de la edad cronológica y la edad dental muestra madrileña de acuerdo al tipo de OI.

Las tablas 52, 53 y 54 presentan los valores de la prueba de Shapiro-Wilk para valorar la bondad de ajuste de las distribuciones que queremos comparar.

		Diferencia entre EC y ED madrileña (ECEf)
Prueba de Shapiro-Wilk	Estadístico	0,893
	p-valor	0,184

Tabla 52: Resultados de la prueba de normalidad Shapiro-Wilk para tipo I de OI.

		Diferencia entre EC y ED madrileña (ECEf)
Prueba de Shapiro-Wilk	Estadístico	0,931
	p-valor	0,426

Tabla 53: Resultados de la prueba de normalidad Shapiro-Wilk para tipo III de OI.

		Diferencia entre EC y ED madrileña (ECEf)
Prueba de Shapiro-Wilks	Estadístico	0,942
	p-valor	0,574

Tabla 54: Resultados de la prueba de normalidad Shapiro-Wilk para tipo IV de OI

Los p-valores asociados al estadístico muestran que las distribuciones se comportan como distribuciones normales (Tablas 52,53,54).

La tabla 55 muestra los valores de la prueba de Levene utilizada para valorar la homocedasticidad u homogeneidad de varianzas, ya que este y la normalidad son requisitos para la realización de test paramétricos.

Prueba de Levene	
F	p-valor
1,075	0,355

Tabla 55: Resultados de la prueba de Levene en la comparación de ECEF entre los tipos de OI.

En este caso el p-valor asociado al estadístico de Levene es $p=0,355$, por lo que al ser mayor que 0,05 podemos asumir homocedasticidad.

Teniendo en cuenta que las muestras se comportan como normales y hay homogeneidad de varianzas se calculó la media de la diferencia de edad para el total de cada uno de los tipos de OI, de la edad cronológica y la edad dental de la muestra madrileña (ECEF), para determinar la existencia de diferencias significativas (Tabla 56).

	Media (DE)	Prueba de ANOVA	
		F (estadístico)	p-valor
ECEF-Tipo I	-0,54 (1,5)	0,128	0,880
ECEF-Tipo III	-0,87 (3,8)		
ECEF-Tipo IV	-0,86 (1,5)		

Tabla 56: Resultados de la prueba ANOVA en la comparación de ECEF entre los tipos de OI.

El análisis estadístico de la ANOVA, pone de manifiesto que no existen diferencias significativas al 95% ($p > 0,05$), al comparar los diferentes tipos de OI de los pacientes del estudio.

Estudio descriptivo de la edad cronológica y la edad dental de una muestra madrileña en niños con OI de acuerdo a sus características dentales (DI-I).

El gráfico 3 muestra la frecuencia de los pacientes según la presencia o ausencia de la dentinogénesis imperfecta tipo I (DI-I) en la muestra de estudio. Podemos observar que no es una muestra homogénea ya que hay un 61,29% de pacientes que no presentan (DI-I) y el 38,71% corresponde a pacientes que presentan (DI-I).

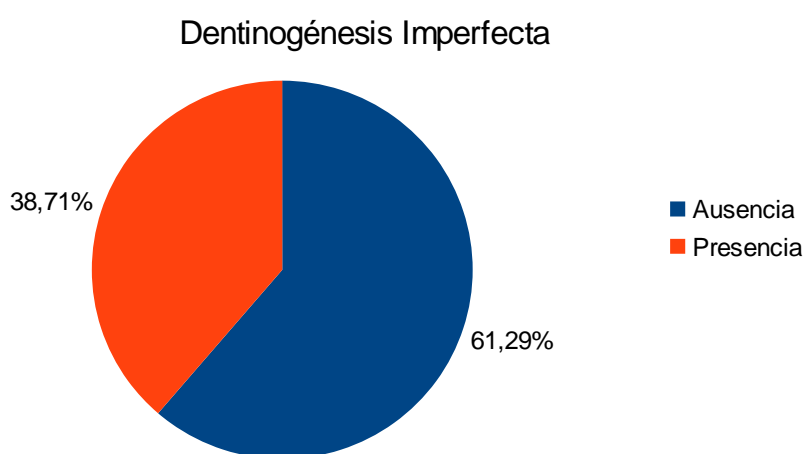






Gráfico 3: Frecuencia de la ausencia/presencia que presenta la muestra de estudio.

La tabla 57 muestra los datos de las edades cronológicas y dental (muestra madrileña) de los pacientes incluidos en el estudio y divididos por la presencia/ausencia de DI, así como la diferencia entre ambas y en las dos columnas de la derecha si la edad dental se encuentra adelantada o atrasada respecto a la cronológica. El código utilizado es el siguiente:

-  (+) De 1 mes a 1 año de retraso o adelanto (0,1-1 en valor absoluto)
-  (++) De 1 año y 1 mes hasta 2 años de retraso o adelanto (1,1-2 en valor absoluto)
-  (+++) De 2 años y 1 mes hasta 3 años de retraso o adelanto (2,1-3 en valor absoluto)
-  (+++++) Igual o más de 3 años y 1 mes (más de 3,1 en valor absoluto).

Paciente	Ausencia/ Presencia de DI	Edad cronológica	Edad Dentaria población madrileña	Diferencias	Adelanto	Retraso
1	Presencia	8,2	6,8	1,6		++
2	Presencia	11,2	13,3	-2,1	+++	
3	Ausencia	6,8	7,2	-0,4	+	
4	Ausencia	11,11	14,4	-2,5	+++	
5	Ausencia	7,3	6,6	0,9		+
6	Presencia	6,2	6,5	-0,3	+	
7	Presencia	14,8	15,8	-1	+	
8	Presencia	16,5	16	0,5		+
9	Presencia	7,7	6,3	1,4		++
10	Ausencia	8	8,1	-0,1	+	
11	Ausencia	9,4	10,4	-1	+	
12	Ausencia	7,3	6,2	1,1		++
13	Ausencia	7,6	7,1	0,5		+
14	Ausencia	12,7	12,1	0,6		+
15	Presencia	7,2	8,6	-1,4	++	
16	Ausencia	13	15	-2	++	
17	Ausencia	7,2	7,2	0	0	0
18	Ausencia	11,2	11,7	-0,5	+	
19	Presencia	16,5	16	0,5		+
20	Presencia	11,5	13,1	-1,8	++	
21	Ausencia	11,2	16	-4,10	++++	
22	Presencia	9,5	12,1	-2,8	+++	
23	Presencia	13,5	16	-2,7	+++	
24	Presencia	11,5	16	-4,7	++++	
25	Ausencia	7,9	7	0,9		+
26	Ausencia	3	3,6	-0,6	+	
27	Ausencia	9,11	8	1,11		++
28	Ausencia	12,1	16	-3,11	++++	
29	Ausencia	8,9	9,5	-0,8	+	
30	Ausencia	9,1	9,7	-0,6	+	
31	Ausencia	7,4	7,6	-0,2	+	

Tabla 57: Comparación de la edad cronológica y dental (muestra madrileña) en la muestra niños/as con OI ordenados de acuerdo a la presencia/ausencia de DI.

Estudio descriptivo de la edad cronológica y la edad dental de una muestra madrileña en niños/as con ausencia de DI.

La tabla 58 muestra los datos de las edades cronológicas y dental (muestra madrileña) de los pacientes con ausencia de DI incluidos en el estudio, así como la diferencia entre ambas y en las dos columnas de la derecha si la edad dental se encuentra adelantada o atrasada respecto a la cronológica. Los pacientes se presentan según la diferencia entre las edades va aumentando. El código utilizado para valorar estas diferencias es el mismo.

Paciente	Sexo	Edad cronológica	Edad Dentaria población madrileña	Diferencias	Adelanto	Retraso
21	H	11,2	16	-4,10	++++	
28	M	12,1	16	-3,11	++++	
4	H	11,11	14,4	-2,5	+++	
16	H	13	15	-2	++	
11	M	9,4	10,4	-1	+	
29	M	8,9	9,5	-0,8	+	
26	M	3	3,6	-0,6	+	
30	M	9,1	9,7	-0,6	+	
18	M	11,2	11,7	-0,5	+	
3	M	6,8	7,2	-0,4	+	
31	H	7,4	7,6	-0,2	+	
10	M	8	8,1	-0,1	+	
17	H	7,2	7,2	0	0	0
13	M	7,6	7,1	0,5		+
14	M	12,7	12,1	0,6		+
5	H	7,3	6,6	0,9		+
25	H	7,9	7	0,9		+
12	M	7,3	6,2	1,1		++
27	H	9,11	8	1,11		++

Tabla 58: Comparación de la edad cronológica y dental (muestra madrileña) en la muestra de pacientes con ausencia de DI-I.

Los pacientes niños/as que presentan ausencia de DI, son un total de 19 pacientes siendo 8 niños y 11 niñas presentando rangos en su edad cronológica que oscilan entre 3 años y 13 años de edad siendo un rango menor frente a la edad dental que oscila entre 3,6 años y 16 años de edad.

Podemos observar (tabla 59) que el adelanto de la edad dental en pacientes con ausencia de (DI-I) se presenta en un 63,2% correspondiente a 12 casos,

distribuidos en 42% de pacientes que presentan un adelanto de la edad dental menor al año de edad y el 21,1% para pacientes que presentan adelanto de la edad dental entre un año y más de tres años de edad. Así mismo en este grupo se encuentra el niño que presentaba una adecuada edad dental con respecto a su edad cronológica.

Con respecto al retraso de la edad dental en pacientes con ausencia de dentinogenesis imperfecta se encontró que el 31,6% correspondiente a 6 casos, distribuidos en 21,1% que tienen edad dental retrasada menor al año de edad y solo un 10,5% tenían una edad dental retrasada mayor al año y un mes de edad.

Por lo que podemos concluir que este grupo de pacientes niños/as con OI con ausencia de DI-I tenían un adelanto mayor frente al retraso presentando el mismo patrón observado en los otros análisis ya estudiados previamente en esta muestra de estudio.

	Adelanto	Retraso
Total	12 (63,2%)	6 (31,6%)
+	8 (42,1%)	4 (21,1%)
++	1 (5,3%)	2 (10,5%)
+++	1 (5,3%)	0
++++	2 (10,5%)	0

Tabla 59: Frecuencia del número de pacientes con ausencia de DI que presentan adelanto o retraso.

Estudio descriptivo de la edad cronológica y la edad dental de una muestra madrileña en niños/as con presencia de DI.

La tabla 60 muestra los datos de las edades cronológicas y dental (muestra madrileña) de los pacientes con presencia de DI incluidos en el estudio, así como la diferencia entre ambas y en las dos columnas de la derecha si la edad dental se encuentra adelantada o retrasada respecto a la cronológica. Los pacientes se presentan según la diferencia entre las edades va aumentando. El código utilizado para valorar estas diferencias es el mismo descrito anteriormente.

Paciente	Sexo	Edad cronológica	Edad Dentaria población madrileña	Diferencias	Adelanto	Retraso
24	M	11,5	16	-4,7	++++	
22	H	9,5	12,1	-2,8	+++	
23	M	13,5	16	-2,7	+++	
2	H	11,2	13,3	-2,1	+++	
20	H	11,5	13,1	-1,8	++	
15	H	7,2	8,6	-1,4	++	
7	H	14,8	15,8	-1	+	
6	H	6,2	6,5	-0,3	+	
8	H	16,5	16	0,5		+
19	M	16,5	16	0,5		+
9	H	7,7	6,3	1,4		++
1	H	8,2	6,8	1,6		++

Tabla 60: Comparación de la edad cronológica y dental (muestra madrileña) en la muestra de pacientes con presencia de DI-I.

En este grupo de niños/as con OI que presentan DI-I está conformado por un total de 12 pacientes de los cuales solo contamos con 3 pacientes del sexo femenino frente 9 pacientes de sexo masculino que representan la mayoría en este grupo.

Los rangos de edad cronológica en este grupo oscilan entre 6,2 años y 16,5 años que es ligeramente mayor frente al rango de edad dental que es de 6,3 a 16 años.

Podemos observar que presentan una edad dental adelantada del 66,7 % distribuidas en el 16,7% para edad dental adelantada menor de un año, y el 50% para edades dentales mayores al año de edad dental. La edad dental retrasada

se presentó en un 33,3% distribuidas en un 16,7% para retrasos menores del año de edad y un 16,7% para edades mayores del año de edad y un mes hasta los 2 años.

Por lo que podemos concluir que los niños con DI-I presentaron un adelanto de la edad dental más acentuado en este grupo, siguiendo el mismo patrón ya observado en las demás muestras.

	Adelanto	Retraso
Total	8 (66,7%)	4 (33,3%)
+	2 (16,7%)	2 (16,7%)
++	2 (16,7%)	2 (16,7%)
+++	3 (25%)	0
++++	1 (8,3%)	0

Tabla 61: Frecuencia del número de pacientes con presencia de DI que presentan adelanto o retraso.

Comparacion descriptiva de la edad cronológica y la edad dental madrileña en niños con OI de acuerdo a sus características dentales (DI-I)

A continuación, se mostrará la diferencia según la presencia y ausencia de la DI-I para la muestra de edad dental en muestra madrileña.

La tabla 62 muestra las diferencias entre la edad cronológica y la edad dental de la muestra madrileña (ECEF) en pacientes del estudio de acuerdo a la ausencia y presencia de dentinogénesis imperfecta tipo I. Los datos se presentan primero los adelantados en orden descendente y luego las edades dentales retrasadas en orden ascendente

Ausencia DI	Presencia DI
-4,10	-4,7
-3,11	-2,8
-2,5	-2,7
-2	-2,1
-1	-1,8
-0,8	-1,4
-0,6	-1
-0,6	-0,3
-0,5	0,5
-0,4	0,5
-0,2	1,4
-0,1	1,6
0	
0,5	
0,6	
0,9	
0,9	
1,1	
1,11	

Tabla 62: Diferencia de la edad cronológica y edad dental (madrileña) de acuerdo a la ausencia/presencia de DI-I.

La tabla 62 muestra en el grupo de la ausencia de DI una mayor frecuencia clara de los casos con diferencias de edad menores de un año tanto para el retraso como para el adelanto de la edad dental respecto a la cronológica, sin embargo, esto no se mantiene en el grupo de la presencia de DI donde el número de casos de estos intervalos es muy similar entre sí. Respecto a los límites de ambos grupos son muy similares ya que se observan en los dos, tanto casos de más de cuatro años de adelanto como de más de un año de retraso de edad dental.

Comparación estadística de la edad cronológica y la edad dental madriña en niños con OI de acuerdo a sus características dentales (DI)

Las tablas 63 y 64 presentan los valores de la prueba de Shapiro-Wilk para valorar la bondad de ajuste de las distribuciones que queremos comparar.

		Diferencia entre EC y ED madriña (ECEf)
Prueba de Shapiro-Wilk	Estadístico	0,901
	p-valor	0,06

Tabla 63: Resultados de la prueba de normalidad Shapiro-Wilk para ausencia de DI

		Diferencia entre EC y ED madriña (ECEf)
Prueba de Shapiro-Wilk	Estadístico	0,966
	p-valor	0,863

Tabla 64: Resultados de la prueba de normalidad Shapiro-Wilk para la presencia de DI.

La tabla 65 muestra los valores de la prueba de Levene utilizada para valorar la homocedasticidad u homogeneidad de varianzas, ya que este y la normalidad son requisitos para la realización de test paramétricos.

Prueba de Levene	
F	p-valor
1,52	0,228

Tabla 65: Resultados de la prueba de Levene en la comparación de ECEf entre ausencia/presencia de DI.

Teniendo en cuenta que las muestras se comportan como normales y hay homogeneidad de varianzas se calculó la media de la diferencia de edad para la

ausencia y presencia de DI, de la edad cronológica y la edad dental de la muestra madrileña (ECEf), para determinar la existencia de diferencias significativas (Tabla 66). En este caso se realizó un análisis de la varianza (ANOVA) ya que el valor de la prueba de Shapiro-Wilk es muy próximo a 0,05 en el caso de la ausencia de DI. La ANOVA es mejor opción que la t de student porque es más robusta para la bondad de ajuste, pero sensible a la heterocedasticidad que no ocurre en este caso.

	Media (DE)	Prueba de ANOVA	
		F (estadístico)	p-valor
ECEf-Ausencia	-0,57 (1,5)	0,684	0,415
ECEf-Presencia	-1,1 (1,9)		

Tabla 66: Resultados de la prueba ANOVA en la comparación de ECEf entre lo ausencia/presencia de DI.

El análisis estadístico (ANOVA), pone de manifiesto que no existen diferencias significativas al 95% ($p > 0,05$), al comparar la presencia y ausencia de dentinogénesis imperfecta para la muestra de edad dental madrileña (tabla 66)

Estudio descriptivo de la edad cronológica y la edad dental de una muestra madrileña en niños/as con OI de acuerdo a su tratamiento.

La tabla 67 muestra los datos obtenidos de 17 pacientes que contaban con el informe farmacológico actualizado en nuestra muestra de estudio teniendo en cuenta los ciclos de zoledronato que tomaron los pacientes y el tiempo de uso del tratamiento.

Ciclos de zoledronato	tiempo de uso (años y meses)	Edad cronológica	Edad dentaria (madrileña)	ECEF	Adelanto	Retraso
0	0	7,3	6,2	1,1		++
2	1	6,2	6,5	-0,3	+	
2	1	7,2	8,6	-0,8	+	
2	1	7,2	7,2	0	0	0
4	2	6,8	7,2	-0,6	+	
5	2,6	8,2	6,8	1,6		++
5	2,6	7,3	6,6	0,9		+
5	2,6	14,8	15,8	-1	+	
5	2,6	7,7	6,3	1,4		++
5	2,6	7,6	7,1	0,5		+
5	2,6	13	15	-2	++	
6	3	11,2	13,3	-2,1	+++	
6	3	8	8,1	-0,1	+	
7	3,6	11,11	14,4	-2,5	+++	
7	3,6	16,5	16	0,5		+
7	3,6	9,4	10,4	-1	+	
8	4	12,7	12,1	0,6		+

Tabla 67: Comparación de la edad cronológica y dental (muestra madrileña) ordenados de acuerdo al tratamiento con zoledronato.

Los datos observados en la tabla 67 muestran que hay un paciente que no tomó zoledronato representando el 5,9% de la muestra. Pacientes con dos ciclos de zoledronato que tuvieron un año de tratamiento fueron tres que corresponde al 17,64% de la muestra. Con cuatro ciclos y dos años de tratamiento hubo un paciente siendo el 5,9% del total. El grupo más numeroso está formado por seis pacientes que tomaron cinco ciclos en dos años y seis meses y representan el 35,3%. Seis ciclos durante tres años estuvieron dos pacientes siendo el 11,8%, siete ciclos en tres años y medio el 17,64% que son tres pacientes y el último

paciente estuvo con 8 ciclos durante cuatro años y es el 5,9% del total de la muestra.

En el gráfico 4 representa la dispersión entre la diferencia de edad cronológica y la edad dentaria de la muestra madrileña (ECEF) en el eje “y” respecto a los ciclos de zoledronato que tomaron los pacientes en el eje “x”.

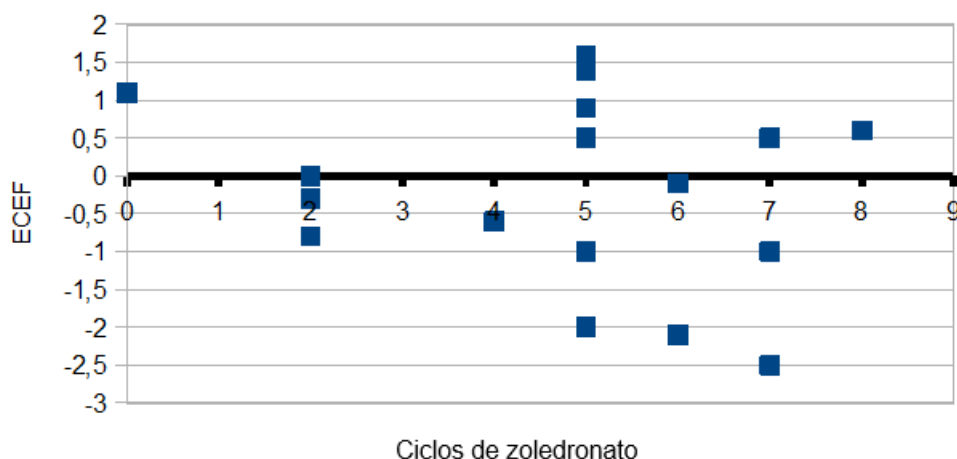


Gráfico 4: Grafico de dispersión de las diferencias entre edad cronológica y edad dental (muestra madrileña) de acuerdo al número de ciclos de zoledronato.

En el gráfico 4 observamos que la mayoría de los casos la ECEF es negativa, es decir, poseen una edad dentaria adelantada, por lo que sigue el patrón del modelo general. Sin embargo, no se observa ningún patrón en cuanto a los ciclos, ya que, a más ciclos, por ejemplo, a los cinco o a los siete ciclos tenemos individuos con edad dentaria adelantada y retrasada. En el caso de los seis ciclos y a los ocho solo hay casos de edad adelantada y retrasada respectivamente, pero hay que tener en cuenta que solo hay dos casos en seis ciclos y uno en el de ocho. Si nos fijamos en los que menos ciclos tienen se observa que con dos y cuatro ciclo, los pacientes presentaron todos edad dental adelantada, sin embargo, el individuo que no tomó zoledronato tiene edad dental retrasada, por lo que con la muestra obtenida no se puede decir que siga algún patrón debido a la variabilidad de los casos.

Estudio descriptivo de la edad cronológica y la edad dental de una muestra madrileña de acuerdo al número de ciclo de Bs (menor o igual a 5 ciclos).

La tabla 68 muestra los datos de las edades cronológicas y dental (muestra madrileña) de los pacientes con tratamiento con zoledronato cuyos ciclos fueron menores o iguales a 5 ciclos incluidos en el estudio, así como la diferencia entre ambas y en las dos columnas de la derecha si la edad dental se encuentra adelantada o atrasada respecto a la cronológica. El código utilizado para valorar estas diferencias es el mismo.

Ciclos de zoledronato	Edad cronológica	Edad dentaria (madrileña)	ECEF	Adelanto	Retraso
2	6,2	6,5	-0,3	+	
2	7,2	8,6	-0,8	+	
2	7,2	7,2	0	0	0
4	6,8	7,2	-0,6	+	
5	8,2	6,8	1,6		++
5	7,3	6,6	0,9		+
5	14,8	15,8	-1	+	
5	7,7	6,3	1,4		++
5	7,6	7,1	0,5		+
5	13	15	-2	++	

Tabla 68: Comparación de la edad cronológica y dental (muestra madrileña) en la muestra de pacientes con menos o igual a cinco ciclos de zoledronato,

El grupo con menos o igual de cinco ciclos de zoledronato está formado por 10 pacientes de 16 (tabla 68), por lo que, es el 62,5% de la muestra. Los rangos de edades cronológicas van desde los 6 años y 2 meses hasta los 14 años y 8 meses, mientras que la edad dentaria es desde los 6 años y 5 meses hasta los 15 años y 8 meses, por lo que las diferencias entre ambos rangos no son excesivas. El rango de las diferencias entre ambas edades oscila desde los 2 años de adelanto hasta 1 año y 6 meses de retraso de edad dental. Las frecuencias de estas diferencias (tabla 69), muestran que el 50% de este grupo presenta edad dental adelantada, frente al 40% con edad dental retrasada. El 10% restante corresponde al paciente que su edad cronológica es la misma que su edad dental. Dentro del grupo de edad dental adelantada se observa una

concentración de los casos en aquellos cuya diferencia es menor de un año con un 40% de los casos y solo un 10% los que esta diferencia oscila entre uno y dos años, no habiendo ningún caso por encima de estos valores. Sin embargo, en el grupo de edad dental retrasada se reparte de forma homogénea entre los intervalos de menos de un año y los de uno a dos años, presentando una frecuencia del 20% para cada caso.

	Adelanto	Retraso
Total	5 (50%)	4 (40%)
+	4 (40%)	2 (20%)
++	1 (10%)	2 (20%)
+++	0	0
++++	0	0

Tabla 69: Frecuencia del número de pacientes con menos o igual a 5 ciclos que presentan adelanto o retraso de la edad dental.

Estudio descriptivo de la edad cronológica y la edad dental de una muestra madrileña de acuerdo al número de ciclo de BS (mayor a 5 ciclos).

La tabla 70 muestra los datos de las edades cronológicas y dentales (muestra madrileña) de los pacientes con tratamiento con zoledronato cuyos ciclos fueron mayores de 5 ciclos incluidos en el estudio, así como la diferencia entre ambas y en las dos columnas de la derecha si la edad dental se encuentra adelantada o atrasada respecto a la cronológica. El código utilizado para valorar estas diferencias es el mismo.

Ciclos de zoledronato	Edad cronológica	Edad dentaria (madrileña)	ECEF	Adelanto	Retraso
6	11,2	13,3	-2,1	+++	
6	8	8,1	-0,1	+	
7	11,11	14,4	-2,5	+++	
7	16,5	16	0,5		+
7	9,4	10,4	-1	+	
8	12,7	12,1	0,6		+

Tabla 70: Comparación de la edad cronológica y dental (muestra madrileña) en la muestra de pacientes con más de 5 ciclos de zoledronato.

El grupo con más de cinco ciclos de tratamiento está formado por 6 pacientes de 16, por lo que le corresponde un 37,5% del total de esta muestra. Los rangos de edades cronológicas van desde los 8 años el más pequeño hasta los 16 años y 5 meses el mayor, por lo que es un poco mayor los límites de este intervalo que el del grupo de menos o igual a cinco ciclos. El rango de edades dentales oscila desde los 8 años y el mes hasta los 16 años. Las diferencias entre ambas edades van desde los 2 años y 5 meses de adelanto hasta los 6 meses de retraso de edad dental.

Respecto a las frecuencias de estos intervalos (tabla 70) se observa que el 66,7% de los pacientes presentaron una edad adelantada frente al 33,3% con edad dental retrasada. Sin embargo, todos los pacientes con edades dentales retrasadas se encuentran con una diferencia de edad de menos de un año, mientras que los de edades adelantadas se dividen en dos intervalos homogéneos de menos de un año y de dos a tres años de diferencia. No hay

ningún caso de uno a dos años de diferencia entre ambas edades ni más de tres años.

	Adelanto	Retraso
Total	4 (66,7%)	2 (33,3%)
+	2 (33,3%)	2 (33,3%)
++	0	0
+++	2 (33,3%)	0
++++	0	0

Tabla 71: Frecuencia del número de pacientes con más de 5 ciclos que presentan adelanto o retraso.

Comparacion descriptiva de las diferencias entre la edad cronológica y la edad dental muestra madrileña en niños con OI de acuerdo al número de ciclos de zoledronato.

La tabla 72 muestra las diferencias entre la edad cronológica y la edad dental de la muestra madrileña (ECEF) en pacientes del estudio de acuerdo al número de ciclos. Los datos se presentan primero las edades dentales adelantadas en orden descendente y luego las edades dentales retrasadas en orden ascendente.

Menos o iguales a 5 ciclos	Más de 5 ciclos
-2	-2,5
-1	-2,1
-0,8	-1
-0,6	-0,1
-0,3	0,5
0	0,6
0,5	
0,9	
1,4	
1,6	

Tabla 72: División de los casos en dos grupos según el número de ciclos de zoledronato.

La comparación entre las diferencias dentales de los grupos de menos o igual a cinco ciclos respecto a los de más de cinco ciclos de tratamiento (tabla 72) muestran que los pacientes del segundo grupo tienen mayores diferencias en la edad adelantada, ya que hay dos casos con esta diferencia mayor de dos años, mientras que en el grupo de menos o igual cinco ciclos es de dos años exactos. Sin embargo, esto se invierte en el límite del intervalo de edades retrasadas siendo considerablemente mayor en el caso del primer grupo respecto al segundo. En el primer grupo hay dos casos con diferencias mayores de un año, mientras que en el segundo la mayor diferencia encontrada ha sido de seis meses.

Comparación estadística de las diferencias entre la edad cronológica y la edad dental muestra madrileña en niños con OI de acuerdo al número de ciclos de zoledronato.

Para la realización del posterior análisis comparativo se dividieron a los pacientes en dos grupos; aquellos que tuvieron menos o igual a cinco ciclos de tratamiento y aquellos que tuvieron más de cinco ciclos de zoledronato. El individuo que no tuvo ningún ciclo de tratamiento fue excluido de este análisis.

Las tablas 73 y 74 presentan los valores de la prueba de Shapiro-Wilk para valorar la bondad de ajuste de las distribuciones que queremos comparar.

		Diferencia entre EC y ED madrileña (ECEf)
Prueba de Shapiro-Wilk	Estadístico	0,972
	p-valor	0,902

Tabla 73: Resultados de la prueba de normalidad Shapiro-Wilk para ciclos menores o iguales a cinco.

		Diferencia entre EC y ED madrileña (ECEf)
Prueba de Saphiro-Wilks	Estadístico	0,897
	p-valor	0,358

Tabla 74: Resultados de la prueba de normalidad Shapiro-Wilk para ciclos mayores a cinco.

Las pruebas de Shapiro-Wilk para ambos grupos poseen un p-valor asociado al estadístico mayor que 0,05, ya que en el caso del grupo de menos o iguales de cinco ciclos es de 0,902, muy cercano a 1 y para más de cinco ciclos es de 0,358. Por ello, podemos asumir que las distribuciones se comportan como normales o gaussianas

La tabla 75 muestra los valores de la prueba de Levene utilizada para valorar la homocedasticidad u homogeneidad de varianzas:

Prueba de Levene	
F	p-valor
0,389	0,543

Tabla 75: Resultados de la prueba de Levene en la comparación de ECEF entre ciclos de zoledronato.

El resultado de la prueba de Levene (tabla 75) muestra un p-valor de 0,543, mayor que 0,05, por lo tanto, se asume la homocedasticidad de las distribuciones.

Teniendo en cuenta que las muestras se comportan como normales y hay homogeneidad de varianzas se calculó la media de la diferencia de edad para ciclos menores o iguales a cinco y mayores que cinco, de la edad cronológica y la edad dental de la muestra madrileña (ECEF), para determinar la existencia de diferencias significativas (Tabla 76). Se realizó el test de la t de Student para muestras independientes:

	Prueba de t-student		
	Media (DE)	F (estadístico)	p-valor
ECEF Ciclos \leq 5	-0,57 (1,5)	1,181	0,257
ECEF Ciclos > 5	-1,1 (1,9)		

Tabla 76: Resultados de la prueba t de student en la comparación de ECEF entre los ciclos de zoledronato.

El análisis estadístico (análisis de t de student para muestras independientes), pone de manifiesto que no existen diferencias significativas al 95% ($p > 0,05$), al comparar aquellos pacientes con menos o igual de cinco ciclos de tratamiento respecto a los que se sometieron a más de cinco ciclos de tratamiento con zoledronato(tabla76).

DISCUSIÓN

El desarrollo de la edad dental en pacientes con osteogenesis imperfecta ha sido poco estudiada y las investigaciones científicas que han relacionado la edad dental con las características esqueléticas, dentales y su tratamiento han obtenido resultados variables debido a la metodología utilizada por cada autor, es por esta razón que este trabajo se planteó estudiar la edad dental como un componente del desarrollo dental relacionándolo con las características esqueléticas, dentales y su tratamiento que se han venido estudiando de forma independiente en cada investigación. De esta manera se busca tener un conocimiento global del desarrollo dental en esta muestra de niños/as con osteogenesis imperfecta.

Los hallazgos encontrados en el presente estudio manifestaron un adelanto de la edad dental (muestra franco canadiense y madrileña) mayor al año de edad de acuerdo a la muestra total, y al género. Los resultados mencionados tanto para la muestra madrileña y muestra franco-canadiense no presentaron diferencias significativas lo que nos sugiere que son edades dentales similares mostrando la misma tendencia al adelanto de la edad dental respecto a la edad cronológica en los sujetos de la muestra de estudio.

Según las características esqueléticas encontramos que mantienen el mismo patrón de adelanto de la edad dental superior al año de edad de la muestra general siendo de una prevalencia del 30% (tipos I y IV) y 36,4% (tipo III), a diferencia O'Connell et al (33) que encuentran un desarrollo dental apropiado en la mayoría de niños con OI tipo III y IV que estudian. El retraso que observan en algunos niños fue del 21% (tipo III), sin embargo, también encontraron un adelanto del 23 % para el tipo IV asemejándose a nuestros resultados. No aportando datos en relación al género.

Agnés Kamoun-Goldrat et al (55) estudiaron la edad dental relacionado a la presencia y ausencia de la dentinogénesis imperfecta pero no encontraron diferencias entre los pacientes, en cambio nuestros resultados respecto a la presencia de DI-I fue de un adelanto de la edad dental superior al año (50%) frente al grupo de ausencia de DI-I (21,1%), de igual modo Ilkka Vuorimies et al (57) encontraron que la aceleración dental parecía ser aún más pronunciada en el subgrupo de pacientes con OI con anomalía dentinaria, sin embargo, las diferencias entre los subgrupos de los pacientes de OI con y sin anomalía dentinaria fueron no significativas, al igual que en nuestro estudio.

Las diferencias encontradas entre la edad cronológica y edad dental relacionada al tratamiento con zoledronato nos muestra una tendencia al adelanto de la edad dental es decir que a más ciclos de zoledronato la edad dental se acentuaba más. No obstante, ciñéndonos a adelantos o retrasos mayores al año de edad nos encontramos que los niños del grupo menor o igual a cinco ciclos presentaron retrasos del 20% frente a los adelantos que fueron de un 10%, estos resultados cambian notablemente para el grupo mayor a 5 ciclos que registraron un adelanto del 33,3% mayores a los dos años de edad y no se encontró retrasos que superen el año de edad, a diferencia de Agnès Kamoun-Goldrat et al (55) reportaron que la terapia con bifosfonatos retrasa el desarrollo dental en un promedio de 1,67 años en pacientes que fueron tratados con dosis altas de bifosfonatos corroborando así los estudios experimentales en ratas que al ser inyectadas con bifosfonatos retrasan el desarrollo dental (52, 53, 54), mientras Ilkka Vuorimies et al(57) partiendo de la hipótesis que los bifosfonatos retrasan la edad dental en modelo animal y en humanos encontraron una edad dental apropiada en su muestra de pacientes con OI tratados con bifosfonatos a diferencia de su grupo control que estaba conformada por pacientes con OI que no habían sido tratados con bifosfonatos y presentaban un adelanto de 0,63 años, concluyendo que encontraron a la osteogénesis imperfecta por si sola como la conductora del desarrollo dental avanzado y que el tratamiento con bifosfonatos tuvo un efecto retardador, sugiriendo que los bifosfonatos normalizarían el desarrollo dental avanzado en estos niños con OI a un nivel comparable con niños no afectados resultando en una tasa de desarrollo dental indistinguible de lo normal para los niños con OI.

La variabilidad de resultados obtenidos entre los estudios se debe a muchos factores tales como el uso de diferentes métodos utilizados para determinar el desarrollo dental, así como las presentaciones de bifosfonatos con los que fueron tratados los pacientes en cada estudio tales como pamidronato intravenoso, ácido zoledrónico y risedronato administrado oralmente, que podrían presentar diferentes efectos adversos dependiendo de su peso molecular, potencia farmacológica y dosificación. De acuerdo a un estudio experimental en ratones, altas dosis de ácido zoledrónico, imitando su potencia farmacológica como uso terapéutico en niños y adolescentes con osteosarcoma, presento deterioro del

desarrollo dental y erupción severa e irreversible (61). Por lo que se recomienda la evaluación periódica dental en los pacientes pediátricos con OI.

Los resultados encontrados en este trabajo de investigación pueden verse afectados por el escaso número de pacientes, la falta de un grupo control, resultando aconsejable aumentar la muestra del estudio, así como utilizar un grupo control para futuros trabajos de investigación.

CONCLUSIONES

1. En la totalidad de la muestra niños/as con OI se encontró mayor frecuencia de adelanto de la edad dental mayor al año de edad para ambas muestras (franco canadiense) y (madrileña) del 39% y 32,4% respectivamente.
2. En relación al género para la muestra franco-canadiense, los niños manifestaron una mayor frecuencia de adelanto de la edad dental mayor al año (47%) a diferencia de las niñas (28,7%).
3. De acuerdo al género para la muestra madrileña, los niños manifestaron una mayor frecuencia de adelanto de la edad dental mayor al año (41,1%) a diferencia de las niñas (21,5%).
4. Los niños/as con OI tipo III presentan un adelanto (> 1 año) más acentuado (36,4%) que los de tipo I y IV (30%), de igual manera el retraso (> 1 año) de la edad dental fue mayor para el tipo III (18,2%) frente al 10 % para los tipos I y IV.
5. Los niños/as con DI-I presentaron un adelanto en su edad dental (> 1 año) más prevalente (50%), que en los que estaba ausente (21.1%).
6. Los niños/as con OI que han recibido un tratamiento más corto (≤ 5 ciclos de zoledronato) muestran mayor frecuencia (20%) de retraso en su desarrollo dental, frente al 10% que presentan adelanto. Mientras que los que han recibido un tratamiento prolongado (> 5 ciclos de zoledronato) presentan con mayor frecuencia adelanto en su desarrollo dental (33.3%).
7. Ninguna de las diferencias encontradas fue estadísticamente significativa.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*.2004;363(9418):1377-1385.
- (2) Gutiérrez-Díez M, Gutiérrez MM, Tato LP, García JP, Sánchez AB. Osteogénesis Imperfecta: Nuevas Perspectivas Osteogenesis imperfecta: new insights. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*.2013;4(1):107-118.
- (3) Bodian DL, Chan T, Poon A, Schwarze U, Yang K, Byers PH, et al. Mutation and polymorphism spectrum in osteogenesis imperfecta type II: implications for genotype–phenotype relationships. *Hum Mol Genet*. 2008;18(3):463-471.
- (4) Barnes AM, Chang W, Morello R, Cabral WA, Weis M, Eyre DR, et al. Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med*.2006;355(26):2757-2764.
- (5) Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Best Pract Res Clin Rheumatol*.2008;22(1):85-100.
- (6) Hall R, Manière M, Palamara J, Hemmerle J. Odontoblast dysfunction in osteogenesis imperfecta: an LM, SEM, and ultrastructural study. *Connect Tissue Res*. 2002;43(2-3):401-405.
- (7) Fratzl-Zelman N, Misof BM, Roschger P, Klaushofer K. Classification of osteogenesis imperfecta. *Wien Med Wochenschr*.2015;165(13-14):264-270.
- (8) Hoyer-Kuhn H, Netzer C, Semler O. Osteogenesis imperfecta: pathophysiology and treatment. *Wien Med Wochenschr*. 2015;165(13-14):278-284.
- (9) Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*.1979 04;16(2):101-116.
- (10) Martínez-Glez V, Valencia M, Caparrós-Martín JA, Aglan M, Temtamy S, Tenorio J, et al. Identification of a mutation causing deficient BMP1/mTLD proteolytic activity in autosomal recessive osteogenesis imperfecta. *Hum Mutat* .2012;33(2):343-350.
- (11) Van Dijk FS, Cobben JM, Kariminejad A, Maugeri A, Nikkels PG, van Rijn RR, et al. Osteogenesis Imperfecta: A Review with Clinical Examples. *Mol Syndromol*.2011 Dec;2(1):1-20.
- (12) Alanay Y, Avaygan H, Camacho N, Utine GE, Boduroglu K, Aktas D, et al. Mutations in the gene encoding the RER protein FKBP65 cause autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* .2010;86(4):551-559.
- (13) Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, Lalic L, Roughley PJ, Travers R. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J Bone Miner Res*. 2002;17(1):30-38.

- (14) Ward L, Rauch F, Travers R, Chabot G, Azouz E, Lalic L, et al. Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease. *Bone*. 2002;31(1):12-18.
- (15) Baldridge D, Schwarze U, Morello R, Lenington J, Bertin TK, Pace JM, et al. CRTAP and LEPRE1 mutations in recessive osteogenesis imperfecta. *Hum Mutat*. 2008;29(12):1435-1442.
- (16) Rohrbach M, Giunta C. Recessive osteogenesis imperfecta: clinical, radiological, and molecular findings. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012; 160C (3):175-89.
- (17) Thomas IH, DiMeglio LA. Advances in the classification and treatment of osteogenesis imperfecta. *Current osteoporosis reports* 2016;14(1):1-9.
- (18) Ben Amor IM, Glorieux FH, Rauch F. Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant osteogenesis imperfecta. *J Osteoporos* 2011; 2011:540178.
- (19) Semler O, Cheung MS, Glorieux FH, Rauch F. Wormian bones in osteogenesis imperfecta: correlation to clinical findings and genotype. *Am J Med Genet A*. 2010;152 A(7):1681-1687.
- (20) Harrington J, Sochett E, Howard A. Update on the evaluation and treatment of osteogenesis imperfecta. *Pediatr Clin North Am*. 2014;61(6):1243-1257.
- (21) Abukabbos H, Al-Sineedi F. Clinical manifestations and dental management of dentinogenesis imperfecta associated with osteogenesis imperfecta: Case report. *Saudi Dent J*. 2013;25(4):159-165.
- (22) Dimasi DP, Chen JY, Hewitt AW, Klebe S, Davey R, Stirling J, et al. Novel quantitative trait loci for central corneal thickness identified by candidate gene analysis of osteogenesis imperfecta genes. *Hum Genet* 2010;127(1):33-34.
- (23) Evereklioglu C, Madenci E, Bayazit YA, Yilmaz K, Balat A, Bekir NA. Central corneal thickness is lower in osteogenesis imperfecta and negatively correlates with the presence of blue sclera. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2002;22(6):511-515.
- (24) Chau FY, Wallace D, Vajaranant T, Herndon L, Lee P, Challa P, et al. Chapter 31-Osteogenesis imperfecta and the eye. En: Shapiro JR, Kassim J, Sponseller PD, editores. *Osteogenesis Imperfecta: A translational approach to brittle bone disease*. 1ra edición. San Diego: Academic press; 2014. p. 289–303.
- (25) Paterson CR, Monk EA, McAllion SJ. How common is hearing impairment in osteogenesis imperfecta? *J Laryngol Otol*. 2001;115(4):280-282.
- (26) Santos F, McCall AA, Chien W, Merchant S. Otopathology in Osteogenesis Imperfecta. *Otol Neurotol*. 2012;33(9):1562-1566.

- (27) Bonita RE, Cohen IS, Berko BA. Valvular heart disease in osteogenesis imperfecta: presentation of a case and review of the literature. *Echocardiography*. 2010;27(1):69-73.
- (28) Hansen B, Jemec GB. The mechanical properties of skin in osteogenesis imperfecta. *Arch Dermatol*. 2002;138(7):909-911.
- (29) LoMauro A, Pochintesta S, Romei M, D'Angelo MG, Pedotti A, Turconi AC, et al. Rib cage deformities alter respiratory muscle action and chest wall function in patients with severe osteogenesis imperfecta. *PloS one* 2012;7(4), e35965.
- (30) Sillence D. Craniocervical abnormalities in osteogenesis imperfecta: genetic and molecular correlation. *Pediatr Radiol*. 1994;24(6):427-430.
- (31) Ibrahim AG, Crockard HA. Basilar impression and osteogenesis imperfecta: a 21-year retrospective review of outcomes in 20 patients. *J Neurosurg Spine*. 2007;7(6):594-600.
- (32) Vetter U, Pontz B, Zauner E, Brenner RE, Spranger J. Osteogenesis imperfecta: a clinical study of the first ten years of life. *Calcif Tissue Int*. 1992;50(1):36-41.
- (33) O'Connell AC, Marini JC. Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol Endod*. 1999; 87(2):189-196.
- (34) Rushton MA. Anomalies of human dentine. *Ann R Coll Surg Engl*. 1955; 16(2):94-117.
- (35) Sunderland EP, Smith CJ. The teeth in osteogenesis and dentinogenesis imperfecta. *Br Dent J*. 1980;149(10):287-289.
- (36) Shields E, Bixler D, El-Kafrawy A. A proposed classification for heritable human dentine defects with a description of a new entity. *Arch Oral Biol*. 1973;18(4):543-553.
- (37) Majorana A, Bardellini E, Brunelli PC, Lacaita M, Cazzolla AP, Favia G. Dentinogenesis imperfecta in children with osteogenesis imperfecta: a clinical and ultrastructural study. *Int J Paediatr Dent*. 2010;20(2):112-118.
- (38) Malmgren B, Andersson K, Lindahl K, Kindmark A, Grigelioniene G, Zachariadis V, et al. Tooth agenesis in osteogenesis imperfecta related to mutations in the collagen type I genes. *Oral Dis* 2017;23(1):42-49.
- (39) Malmgren B, Norgren S. Dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Acta Odontol Scand*. 2002 03;60(2):65-71.
- (40) Bailleul-Forestier I, Berdal A, Vinckier F, de Ravel T, Fryns JP, Verloes A. The genetic basis of inherited anomalies of the teeth. Part 2: syndromes with significant dental involvement. *Eur J Med Genet*. 2008;51(5):383-408.

- (41) Rauch F, Glorieux FH. Bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta: which drug, for whom, for how long? *Ann Med* .2005;37(4):295-302.
- (42) Thomas IH, DiMeglio LA. Advances in the classification and treatment of osteogenesis imperfecta. *Curr Osteoporos Rep*. 2016;14(1):1-9.
- (43) Montpetit K, Palomo T, Glorieux FH, Fassier F, Rauch F. Multidisciplinary treatment of severe osteogenesis imperfecta: functional outcomes at skeletal maturity. *Arch Phys Med Rehabil*.2015;96(10):1834-1839.
- (44) Aizenbud D, Peled M, Figueroa AA. A combined orthodontic and surgical approach in osteogenesis imperfecta and severe Class III malocclusion: case report. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66(5):1045-1053.
- (45) Hartsfield, J. K., Hohlt, W. F., & Roberts, W. E. Orthodontic treatment and orthognathic surgery for patients with osteogenesis imperfecta. *Semin Orthod*.2006 ;12:254-271.
- (46) Soares AP, do Espírito Santo RF, Line SR, Pinto M, Santos P de M, Toralles MB, et al. Bisphosphonates: Pharmacokinetics, bioavailability, mechanisms of action, clinical applications in children, and effects on tooth development. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2016; 42:212-217.
- (47) Castillo H, Samson-Fang L, On behalf of American Academy for Cerebral Palsy and Developmental Medicine Treatment Outcomes Committee Review Panel. Effects of bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta: an AACPDm systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2009;51(1):17-29.
- (48) Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* .1998;339(14):947-952.
- (49) Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD005088.
- (50) Chiego DJ, Avery JK, Piesco NP, ElNesr NM. Desarrollo de los dientes. En: Chiego DJ, editor. *Principios de histología y embriología bucal: Con orientación clínica*. 4ta edición. Michigan: Mosby Elsevier; 2014.p.61-76
- (51) Wise G, King G. Mechanisms of tooth eruption and orthodontic tooth movement. *J Dent Res*. 2008;87(5):414-434.
- (52) Grier IV R, Wise G. Inhibition of tooth eruption in the rat by a bisphosphonate. *J Dent Res* .1998;77(1):8-15.
- (53) Bradaschia-Correa V, Massa LF, Arana-Chavez VE. Effects of alendronate on tooth eruption and molar root formation in young growing rats. *Cell Tissue Res*. 2007;330(3):475-485.

- (54) Hiraga T, Ninomiya T, Hosoya A, Nakamura H. Administration of the bisphosphonate zoledronic acid during tooth development inhibits tooth eruption and formation and induces dental abnormalities in rats. *Calcif Tissue Int*. 2010;86(6):502-510.
- (55) Kamoun-Goldrat A, Ginisty D, Le Merrer M. Effects of bisphosphonates on tooth eruption in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Oral Sci* 2008;116(3):195-198.
- (56) Demirjian A, Goldstein H, Tanner JM. A New System of Dental Age Assessment. *Ann Hum Biol*. 1973;45(2):211-27.
- (57) Vuorimies I, Arponen H, Valta H, Tiesalo O, Ekholm M, Ranta H, et al. Timing of dental development in osteogenesis imperfecta patients with and without bisphosphonate treatment. *Bone* 2017; 94:29-33.
- (58) Martín De Las Heras S. Estimación de la edad a través del estudio dentario. En: Martínez-Jarreta BM, directora. *Ciencia forense*. Séptima Edición: Zaragoza: Institución «Fernando el Católico»;2005. p.60-90
- (59) Liversidge HM. The assessment and interpretation of Demirjian, Goldstein and Tanner's dental maturity. *Ann Hum Biol* 2012;39(5):412-431.
- (60) Feijóo G, Barbería E, De Nova J, Prieto JL. Dental age estimation in Spanish children. *Forensic Sci Int* 2012;223(1-3): 371.e1-371.e5.
- (61) Lézot F, Chesneau J, Battaglia S, Brion R, Castaneda B, Farges JC, et al. Preclinical evidence of potential craniofacial adverse effect of zoledronic acid in pediatric patients with bone malignancies. *Bone*. 2014;68:146-52.

ANEXOS

Anexo 1

El presente trabajo se ha realizado con la ayuda de la Fundación Mutua Madrileña.

X Convocatoria para la adjudicación de Ayudas a Proyectos de Investigación en salud 2013 (AP123942013). Investigador principal: M. Joaquín de Nova García.

**FUNDACIÓN
MUTUAMADRILEÑA**
Nuestra forma de ser

[Conoce la Fundación](#) | [Noticias](#) | [Mutua Madrileña](#)

[Cultura](#) | [Acción Social](#) | **[Salud](#)** | [Seguridad Vial](#)

[Becas](#) | [Convenios](#) | [Cursos](#) | **[Ayudas a la Investigación](#)** | [Publicaciones](#) | [Conferencias](#) | [Consejos de Prevención](#)



DE NOVA GARCÍA; M. JOAQUÍN

- **Proyecto:** ESTUDIO DEL DESARROLLO CRANEOFACIAL, UNIÓN CRANEOCERVICAL Y DENTAL, Y SUS ALTERACIONES, EN NIÑOS CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA TRATADOS CON BISFOFONATOS.
- **Centro:** UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID (MADRID)

Anexo 2: Informe del comité de ética

 Hospital Clínico San Carlos	Informe Dictamen Protocolo Favorable C.P. - C.I. 13/033-E 22 de febrero de 2013
--	--

CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas
Secretaría del CEIC Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 20/02/2013, acta 2.2/13 y una vez resueltas las aclaraciones solicitadas, ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: "Estudio del desarrollo craneofacial, unión craneocervical y dental y sus alteraciones, en niños con Osteogénesis Imperfecta tratados con bisfosfonatos"

Que en este estudio:

- o Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- o Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- o La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- o El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- o Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité informa favorablemente sobre la realización de dicho proyecto por el **Dr. M. Joaquín de Nova García** como investigador principal en la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid.

Lo que firmo en Madrid, a 22 de febrero de 2013



Dra. Mar García Arenillas
Secretaría del CEIC Hospital Clínico San Carlos

Anexo 3: Consentimiento informado

CÓDIGO.....

CONSENTIMIENTO INFORMADO / ASENTIMIENTO DEL MENOR

Doy mi consentimiento para la exploración odontológica de mi hijo/a:
.....(*), y formar parte de un estudio cuyo objetivo es la investigación de las repercusiones orales y craneofaciales de la Osteogénesis Imperfecta, y que llevan a cabo Profesores Odontopediatras de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid (Curso de Postgrado: Especialista en odontología integrada en el niño con necesidades especiales), en colaboración con Pediatras del Hospital Universitario de Getafe.

Se me ha explicado que la exploración será realizada por Médicos Estomatólogos y Odontólogos, especialistas en Odontopediatría, y consistirá en un examen clínico de la boca, y una exploración radiográfica, que consta de una radiografía panorámica, para el diagnóstico de alteraciones no visibles al examen clínico y, si hay alguna maloclusión que requiere tratamiento correctivo, una teleradiografía lateral de cráneo para el diagnóstico ortodóncico.

Me comunicarán todos aquellos hallazgos relevantes para su salud y, en su caso, las orientaciones terapéuticas adecuadas.

Durante todo el proceso se protegerá la máxima confidencialidad del niño/a mediante un código numérico, respetando la Ley Orgánica de Protección de Datos de carácter personal, 15/1999 de 13 de diciembre.

Soy consciente de mi participación voluntaria y de la posibilidad de renunciar a formar parte del estudio en cualquier momento.

Madrid, a de..... de 200.....

Nombre del firmante:.....

DNI:..... Firma:

Nombre del informante /médico/odontólogo:.....

DNI /nº de Colegiado:..... Firma:

(*) El niño recibirá información adaptada a su nivel de entendimiento y se le solicitará su asentimiento y consentimiento, en mayores de 11 años.

Anexo 4: Ficha de recogida de datos

Paciente:

DIENTE	37	36	35	34	33	32	31
ESTADIO							
PUNTUACION							

SEXO	E. Cronológica (años/meses)	E. Dental (años/meses) (muestra franco- canadiense)	Dif.Edad (años/meses)	E. Dental (años/meses) (muestra madrileña)	Dif.Edad (años/meses)

Paciente:

DIENTE	37	36	35	34	33	32	31
ESTADIO							
PUNTUACION							

SEXO	E. Cronológica (años/meses)	E. Dental (años/meses) (muestra franco- canadiense)	Dif.Edad (años/meses)	E. Dental (años/meses) (muestra madrileña)	Dif.Edad (años/meses)